FACULTE DE MEDECINE DE L'UNIVERSITE DE NANCY

1911-1912 N° 19-971

RECHERCHES

SUR

LA GLANDE MAMMAIRE

Sur les phases qu'elle présente au cours de son évolution et leur déterminisme

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le Mardi 12 Mars 1912

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

Louis SCHIL

Né le 25 Juin 1883, à Nancy (Meurthe-et-Moselle)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. BOUIN, Professeur. . . . *Président.*

ANCEL, Professeur. . . .

SCHUHL, Agrégé. . . . *Juges.*

LAMBERT, Agrégé. . .

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY

IMPRIMERIE GERBER & PETITCOLAS

1, Boulevard d'Alsace-Lorraine et 5, Place Ste-Marie

1912

FACULTÉ DE MEDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

1911-1912 N° 19-971

RECHERCHES

SUR

LA GLANDE MAMMAIRE

Sur les phases qu'elle présente au cours de son évolution et leur déterminisme

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le Mardi 12 Mars 1912

POUR OBTENIR LE GRADE DE

Docteur en Médecine

PAR

Louis SCHIL

Né le 25 Juin 1883, à Nancy (Meurthe-et-Moselle)

ACAD. DOCUMENTAIRE

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :

MM. BOUIN, Professeur. . . *Président.*

ANCEL, Professeur. . . .

SCHUHL, Agrégé. . . . *Juges.*

LAMBERT, Agrégé. . .

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY

IMPRIMERIE GERBER & PETITCOLAS

1, Boulevard d'Alsace-Lorraine et 5, Place Ste-Marie

1912

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. Gross O ✻, I ✪.
Assesseur : M. Weiss, ✻, I ✪.
Professeurs honoraires : MM. Beaunis, ✻, I ✪, Nicolas, I ✪, Prenant, ✻, I ✪, Bernheim O ✻, I ✪.

Professeurs.

Clinique chirurgicale	M. Gross, O ✻, I ✪.
Physique médicale	M. Charpentier ✻, I ✪.
Médecine opératoire	M. Chrétien, I ✪.
Clinique chirurgicale	M. Weiss ✻, I ✪.
Chimie médicale et Toxicologie	M. Garnier, I ✪.
Clinique médicale	M. Spillmann, I ✪.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. Herrgott ✻, I ✪.
Hygiène	M. Macé, I ✪.
Clinique médicale	M. Schmitt, I ✪.
Physiologie	M. Meyer, ✻, I ✪.
Pathologie gén. et Pathologie interne	M. Simon, I ✪.
Histoire naturelle médicale	M. Vuillemin, I ✪.
Clinique ophtalmologique	M. Rohmer, I ✪.
Médecine légale	M. Parisot, I ✪.
Clinique des maladies des enfants	M. Haushalter, I ✪.
Histologie	M. Bouin, I ✪.
Anatomie descriptive	M. Ancel, A ✪.
Anatomie pathologique	M. Hoche, I ✪.

Professeurs-Adjoints.

Clinique d'électrothérapie (1)	M. Guilloz, ✻, I ✪.
Pathologie externe	M. Vautrin, I ✪.

Chargés de cours complémentaires

Clinique des maladies des vieillards	M. Etienne, I ✪, agrégé libre.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	M. L. Spillmann, A ✪, agrégé libre.
Accouchements	M. Schuhl, I ✪, agrégé libre.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie (1)	M. Frœlich, I ✪, agrégé libre.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie (1)	M. Jacques, I ✪, agrégé libre.
Clinique des voies urinaires (1)	M. André, I ✪, agrégé libre.
Clinique des maladies mentales	M. Paris, I ✪
Médecine opératoire	M. Michel, agrégé, I ✪.
Thérapeutique et Matière médicale	M. Zilgien, I ✪, agrégé libre ch. du c.

Agrégés en exercice

MM. Guilloz, ✻, I ✪.	MM. Collin, A ✪.	MM. Busquet.
Lambert, I ✪.	Dufour, A ✪.	Lucien, A ✪.
Richon, A ✪.	Sencert, A ✪.	Binet.
G. Gross, A ✪.	Robert, A ✪.	Perrin, A ✪.
Fruhinsholz, A ✪.		

Agrégés libres

MM. Remy, A ✪, Février, O ✻, I ✪, Etienne, I ✪, Zilgien, I ✪, Frœlich, I ✪, Schuhl, I ✪, Jacques, I ✪, André, I ✪, Michel, I ✪, L. Spillmann, A ✪.

M. F. Lambert des Cilleuls, ✻, Ⓜ, I ✪, Secrétaire

(1) Fondation de l'Université.

L'Université a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les improuver.

A MES PARENTS

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur BOUIN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547223_0028

TRAVAIL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE DE LA FACULTÉ
DE MÉDECINE DE NANCY

RECHERCHES
SUR
LA GLANDE MAMMAIRE
sur les phases qu'elle présente au cours de son évolution et leur déterminisme

(Avec 4 Figures dans le texte, 40 sur 9 Planches hors texte et 3 Courbes)

INTRODUCTION

Nous sommes entré au laboratoire de M. le Professeur Bouin il y aura bientôt quatre années, sous la direction de ce maître, nous nous sommes peu à peu rendu compte que les barrières élevées entre l'anatomie et la physiologie étaient artificielles, et qu'entre l'étude purement morphologique d'un organe et celle de son fonctionnement, il y avait lieu de poursuivre l'examen de son activité morphogène, c'est-à-dire d'enregistrer chronologiquement les transformations que cet organe subit pendant les différentes phases de son évolution. Aussi, lorsque M. le Professeur Bouin nous a proposé, pour sujet de notre thèse, l'étude de la glande mammaire avons-nous considéré cette proposition non

seulement comme une marque de confiance, mais encore comme un honneur ; d'autant plus que MM. les Professeurs Angel et Bouin venaient de démontrer par la voie de la morphogénèse expérimentale que la glande mammaire passe par des phases morphologiquement différenciables et qu'ils avaient trouvé le déterminisme de certaines d'entre elles.

L'étude de la glande mammaire comporte différents problèmes morphologiques et physiologiques.

Les morphologistes ont, jusqu'à ce jour, envisagé des points particuliers de l'évolution de la glande mammaire ; chaque auteur s'étant proposé de décrire les modifications de cet organe durant une partie seulement du cycle qu'il parcourt. On conçoit donc que les descriptions des différents stades se trouvent éparses dans la littérature. Mais comme il n'a été publié aucun travail d'ensemble sur l'évolution de la mamelle chez un même animal, il est mal aisé de rapprocher les descriptions de toutes ces phases qui se raccordent d'ailleurs plus ou moins bien les unes avec les autres.

Les physiologistes ont, de leur côté, abordé leur problème spécial sans souci des variations morphologiques. Or " la physiologie ne peut être raisonnablement opposée à la morphologie.... Tout organe implique une fonction et tout caractère morphologique correspond à un caractère physiologique.... La morphologie équivaut dans les sciences naturelles à la méthode graphique dans les sciences physiques. En enregistrant l'action des facteurs externes ou internes qui agissent sur les êtres animés, elle nous permet de

formuler plus complètement certaines lois physiologiques et nous pose des problèmes dont, sans elle, nous ne soupçonnerions pas l'existence. " (Giard, 1909).

Ce sont des idées analogues qu'expriment Ancel et Bouin (1909) au sujet de la glande mammaire, lorsqu'ils écrivent :

" Les causes qui provoquent le développement de la glande mammaire et la sécrétion du lait ont fait l'objet des recherches d'un grand nombre de physiologistes ; mais ces recherches n'ont pas abouti à des résultats précis, et l'on peut dire qu'on ignore toujours la nature des facteurs qui déterminent ces phénomènes. Cet insuccès est surtout dû, selon nous, à ce fait que les chercheurs n'ont pas fait précéder leurs études physiologiques d'une étude morphologique suffisamment approfondie. "

Le manque d'étude complète du cycle accompli par la mamelle, la nécessité d'établir ce travail d'ensemble pour aborder l'étude physiologique de cet organe, nous ont incité à reprendre cette étude.

Nous nous proposons donc de décrire d'une façon minutieuse, dans ce travail, les diverses modifications morphologiques subies par la glande mammaire au cours de son évolution. Il nous sera facile ensuite de montrer que la mamelle passe par des phases dont chacune présente des caractères morphologiques particuliers et de distinguer nettement ces phases les unes des autres ; et si, comme nous avons de bonnes raisons de le supposer, chaque variation morphologique correspond à une variation d'un caractère physiologique, la connaissance exacte de ces phases facilitera

et sera même susceptible de guider la recherche physiologique.

* * *

Nous nous sommes proposés, dans la première partie de notre travail, de distinguer les différentes phases qui constituent le cycle évolutif de la mamelle, en décrivant leur succession chronologique exacte et leur caractéristique morphologique précise. Pour cela, nous avons poursuivi, chez un même animal : la *lapine*, l'observation de la glande mammaire depuis l'apparition de sa première ébauche jusqu'à la période d'involution sénile. Nos observations ont porté sur des embryons, des lapines vierges ou impubères, des lapines lors de leur premier rut ou pubères, des lapines subissant au moment des expériences leur premier rapprochement sexuel, des lapines gravides et enfin des lapines après leur période de gestation. Cette étude nous a permis de distinguer dans l'évolution de la mamelle un certain nombre de phases que l'on peut grouper en six grandes périodes :

I. — Période de développement ;
II. — Periode impubère ;
III. — Période pubère ;
IV. — Période gravidique ;
VI. — Période sénile.

Lors de l'étude de chacune de ces périodes et des phases qu'elle comporte nous envisagerons successivement les variations morphologiques de la mamelle chez la lapine, chez les autres animaux placentaires et chez la femme. Ceci nous permettra de démontrer que l'évolution de la mamelle se compose d'une suc-

cession de phases et de périodes identiques chez tous les placentaires.

Dans la seconde partie nous nous proposerons alors de rechercher le déterminisme de chacune des phases que l'étude morphologique préalable nous aura permis de distinguer.

***

Arrivé au terme de notre travail, il nous reste un devoir bien doux à remplir. M. le Professeur Bouin, pendant notre séjour au laboratoire d'histologie, nous a toujours témoigné une grande sollicitude, aussi le prions-nous d'agréer nos sincères remerciements et l'expression de notre profonde gratitude. Son accueil si simple et si bienveillant, son dévouement et la façon aimable dont il nous a guidé dans nos recherches nous font regretter d'être obligé de quitter un tel maître. Nous conserverons le plus agréable souvenir des heures passées dans son laboratoire et nous le prions de bien vouloir accepter la dédicace de notre travail comme témoignage de notre vive reconnaissance.

M. le Professeur Angel ne nous a pas non plus ménagé ses conseils et a été pour nous un maître bienveillant ; qu'il nous permette de lui offrir l'assurance de notre respectueuse sympathie.

MM. les Professeurs agrégés Schuhl et Lambert ont bien voulu accepter de faire partie de notre jury. Nous les remercions bien vivement de l'honneur qu'ils nous font et de l'intérêt qu'ils nous ont toujours porté.

Nous conserverons le meilleur souvenir des savantes leçons de nos anciens maîtres MM. les Professeurs

Nicolas et Prenant et nous n'oublions pas que c'est à eux que nous devons notre première éducation scientifique, qu'ils nous permettent de leur adresser ici l'expression de notre dévouement.

Que MM. les Professeurs Bernheim, Spillmann, Weiss, Rohmer soient assurés de notre reconnaissance pour les marques de sympathie qu'ils n'ont cessé de nous témoigner au cours de notre externat ; que M. le Professeur adjoint Guilloz, MM. les Professeurs agrégés Etienne et L. Spillmann recoivent nos remerciements pour l'accueil qu'ils nous ont réservé dans leurs services.

Nos remerciements iront également à M. le Professeur Hoche, auprès de qui nous avons toujours trouvé le meilleur accueil.

Que M. le Professeur agrégé Fruhinsholz, qui a été pour nous plus qu'un maître bienveillant par la grande obligeance avec laquelle il nous a toujours prodigué ses conseils, soit assuré de notre respectueuse gratitude.

Nous adressons à notre ami d'études M. le Docteur Funck un cordial souvenir et nous espérons bientôt reprendre avec lui nos anciennes causeries scientifiques.

PREMIÈRE PARTIE

Étude morphologique des transformations de la glande mammaire au cours de son évolution.

Nous nous proposons dans cette première partie de suivre d'une façon détaillée les modifications subies par la glande mammaire au cours de son évolution. Nous étudierons successivement l'apparition de cet organe, puis les transformations qu'il subit aux diverses époques de la vie, nous le suivrons ainsi jusqu'à la période sénile où n'ayant plus aucune rôle à jouer il involue complètement. Chemin faisant, nous détaillerons les différents stades de l'activité sécrétoire de la mamelle. Nous diviserons cette étude en six chapitres correspondant aux six périodes que nous avons distinguées dans le cycle normal de l'évolution de la glande mammaire, puis dans un dernier chapitre nous résumerons nos connaissances sur l'évolution de la mamelle.

CHAPITRE PREMIER

PÉRIODE DE DÉVELOPPEMENT

Cette période s'étend depuis les premiers jours de la vie intra-utérine jusqu'à la fin du premier mois qui suit la naissance. Elle est caractérisée par la prolifération des éléments ectodermiques et par la constitution aux dépens des formations successives d'un organe plus ou moins développé suivant les espèces.

Cette ébauche glandulaire présente, non pas à la naissance, mais dès qu'elle possède des canalicules creusés d'une lumière, des manifestations d'activité sécrétoire. On appelle cette activité : sécrétion du nouveau-né ou sécrétion sorcière, mais elle débute chez le fœtus et par suite comprend deux stades que nous réunissons sous le nom de sécrétion du fœtus et du nouveau-né.

Il faut donc distinguer dans la période de développement les deux phases suivantes : la phase d'organogénèse et la phase de sécrétion.

I. — PHASE D'ORGANOGÉNÈSE

Nous effectuerons l'étude descriptive de cette phase successivement chez les Placentaires et chez les Aplacentaires.

§ 1. — Chez les Placentaires

Nous réunissons sous ce titre la description des premiers rudiments mammaires, ainsi que celle des

stades d'organogénèse qui marquent les transformations de l'ébauche primitive en une ébauche glandulaire secondaire. Nous envisagerons donc tout d'abord l'apparition de l'ébauche primitive ou premier développement, puis nous suivrons la formation de l'ébauche secondaire ou organogénèse proprement dite.

A. — Premier Développement

a) *Bande mammaire.* — Le premier rudiment de l'ébauche mammaire est constitué par l'apparition de quelques cellules cubiques ectodermiques qui se distinguent très nettement, par leurs dimensions surélevées, des cellules plates avoisinantes. Ces cellules cubiques, premiers éléments de l'organe mammaire, s'étalent transversalement, en partie sur le tronc, en partie sur la région pariétale.

Henneberg (1900) voit, sur une coupe transversale d'un embryon de *rat* âgé de 11 jours et mesurant 2,5 mm. une couche régulière d'épithélium à noyaux ronds qui tranche sur l'épithélium assez plat, à noyaux ovales, qui recouvre la région des vertèbres, le dos de la tête et la ligne médiane-ventrale.

La bande mammaire est donc primitivement formée par un long ruban de cellules cubiques unistratifiées qui se marque sur la paroi latérale du corps par une zone d'épithélium élevé, invisible à l'œil nu ou à la loupe dans ses plus jeunes stades.

Strahl (1898) et Hirschland (1898) ont décrit ce stade initial sur des embryons *humains* de 4 mm. La bande mammaire s'étend de la racine du membre

supérieur jusqu'au voisinage de la racine du membre inférieur.

Henneberg (1900) fait remarquer que l'apparition de ces cellules cubiques n'est pas symétrique des deux côtés. Il est d'ailleurs fréquent, de constater à toutes les étapes, un développement inégal des différentes formations mammaires.

La bande mammaire s'étend progressivement ; elle s'épaissit ensuite. Les cellules augmentent de volume et de nombre sur les zones ventrale et pariétale de l'embryon, mais pas sur la région dorsale.

Sur un embryon de *rat* de 3,7 mm. Henneberg note le développement en longueur et en largeur de la bande mammaire.

Chez un embryon *humain* de 6,75 mm. (Hirschland) dont les membres supérieurs et inférieurs se présentent sous l'aspect de petits moignons, on note un léger épaississement à la base du membre supérieur. De cet épaississement partent deux bandelettes qui contournent l'insertion latérale du membre, se poursuivent sur ses faces dorsale et ventrale et se terminent au niveau du bourgeon épidermique qui forme la palette du membre supérieur. En dessous du membre supérieur la bande mammaire chemine sur la paroi latérale du corps, elle est limitée par deux sillons et forme une élevure nette au dessus du tissu épidermique environnant. Le mésenchyme sous-jacent est condensé et contribue à faire saillir la bande mammaire. Si l'on suit caudalement la série des coupes transversales on voit que les sillons s'effacent, le mésenchyme est moins compact et la bande s'étale

sur le même plan que les parties environnantes de la paroi latérale du corps; cependant, les cellules de la zone mammaire sont plus volumineuses que les éléments du revêtement cutané voisin. Cette bande se poursuit en s'amincissant jusqu'à la racine du membre inférieur.

La bande mammaire ne tarde pas à s'épaissir par suite de la prolifération, par voie mitotique, des cellules cubiques qui la constituaient.

Un embryon de *rat* de 5,25 mm. (Henneberg) possède une bande mammaire se distinguant de l'épithélium pavimenteux unistratifié environnant par la superposition, dans la majeure partie de son étendue, de deux couches cellulaires. La couche supérieure se compose de cellules plates dont les noyaux ont une forme ovale sur les coupes transversales et ont leur grand axe parallèle à la surface. La couche inférieure se compose de cellules arrondies, cubiques ou cylindriques, à noyaux ronds ou légèrement allongés à grand axe perpendiculaire au mésenchyme. Ceci distingue fort nettement la bande mammaire des tissus environnants. Cette double couche cellulaire est séparée du mésenchyme par une ligne claire qui est la trace d'une membrane basale. Sous cette dernière se trouve dans toute l'étendue de la bande une couche unique de cellules mésenchymateuses très serrées les unes contre les autres.

Schultze (1893) montre chez l'embryon de *porc* de 1 cm. une formation analogue.

Profé (1899) signale que, chez l'embryon de *cheval* de 1,5 cm., la première ébauche de la bande mam-

maire se fait de chaque côté de la région ombilicale et s'étend jusqu'à la région inguinale. Le même auteur a étudié ces ébauches sur un embryon de *mouton* de 9 mm.

La bande mammaire continue à se développer et acquiert plusieurs couches cellulaires. Brouha [1905, *a*] décrit, chez un embryon de *murin* de 5 mm., une bande mammaire qui dans sa partie moyenne comporte quatre assises de cellules. Hirschland (1898), chez un embryon *humain* de 8 mm., voit une bande mammaire s'élevant dans sa portion craniale, en une saillie due à la superposition de quatre rangées cellulaires. Cette saillie s'affaisse brusquement en haut et diminue graduellement d'épaisseur vers le bas. La bande mammaire s'efface peu à peu d'avant en arrière et se perd dans le revêtement cutané de la racine du membre inférieur. Elle se continue latéralement sans transition précise avec l'épithélium qui recouvre les parois abdominale et dorsale.

La bande mammaire une fois constituée de plusieurs couches cellulaires, va subir des modifications importantes : le volume des cellules cubiques augmente, la condensation du mésenchyme sous-jacent devient plus intense. Ces deux faits provoquent l'apparition d'une crête mammaire.

b) *Crête mammaire.* — Schultze (1892, *a*) démontra que, chez tous les *mammifères multimammes* et en particulier chez le *lapin*, les proliférations épidermiques localisées et condensées en monticules qui représentaient jusqu'alors le stade primordial du développement des mamelles, procèdent en réalité d'une

ébauche commune plus ancienne, qui sous la forme d'une crête épidermique s'étend le long de la paroi latérale du corps, depuis la racine des extrémités supérieures jusqu'à la racine des extrémités inférieures.

Schultze donne à ce léger soulèvement épidermique le nom de ligne ou crête mammaire (Milchlinie, Milchleiste), et pense qu'elle représente la première ébauche de l'appareil glandulaire mammaire. Cette crête proémine suffisamment pour fournir une ombre portée très nette, sous une incidence lumineuse convenable ; elle s'étend d'un point situé un peu en arrière de la racine du membre antérieur jusqu'à la racine du membre postérieur où elle se perd en pointe sans atteindre le pli inguinal; elle forme un arc parallèle à la courbure du dos (embryons de *lapins* de 13 à 14 jours).

En réalité, cette crête dérive de la bande mammaire (Milchstreifen), par suite de la prolifération des éléments cellulaires de cette dernière. En certains points de la bande mammaire les cellules cubiques s'accumulent en sept ou huit rangées et forment une saillie qui représente la crête mammaire.

La largeur est difficile à déterminer, car la crête mammaire se distingue mal, sur ses bords, du restant de la bande mammaire.

La direction est légèrement variable avec les espèces, mais on peut dire qu'en général cette direction est parallèle à la courbure du dos [embryons de *porcs* Schultze (1893), Keibel (1897), embryons de *chat* et de *renard* Schultze (1893)].

La longueur de cette crête présente de très grandes variations. Chez certains animaux son extrémité atteint le pli inguinal *(chat, renard, porc)*, chez d'autres elle s'arrête au-dessus de la racine du membre inférieur *(lapin)*. Chez le *rat*, Henneberg signale une crête discontinue, l'interruption correspond à l'intervalle qui sépare la troisième de la quatrième glande mammaire de l'adulte. Enfin, chez les *Mammifères unimammes*, cette crête s'arrête en avant de l'insertion du membre inférieur [embryon *humain* de 9 millimètres (Brouha)], et ne tarde pas à diminuer de longueur, elle s'efface à son extrémité caudale, de même que la saillie conjonctive qui la supporte et se perd dans la bande mammaire.

Chez un embryon *humain* de 10 millimètres, Brouha observe que la crête mammaire est devenue saillante, tandis que la longueur totale a diminué ; quant à la bande mammaire, ses caractères ne se sont guère modifiés. De même, Heinrich Schmitt (1898) décrit un embryon *humain* de 9,5 millimètres qui présentait une crête mammaire n'occupant que le tiers environ de la distance qui sépare les racines des membres.

L'extrémité supérieure de cette crête apparaît brusquement, presque d'une coupe à l'autre, en arrière de l'insertion du membre antérieur (embryon de *murin*, Brouha).

La structure de cette crête est aussi sujette à de grandes variations.

Elle apparaît, d'après Kallius, Brouha, Schultze, Profé, Henneberg, comme une accumulation, sur une

certaine longueur de la bande mammaire, de couches cellulaires superposées qui forment saillie dans le téloderme. En coupe, la crête mammaire donne l'apparence d'une lentille biconvexe (*embryons humains*), plan convexe *(embryons de rat)*. Les deux faces ont toujours un rayon de courbure différent, celui de la face externe étant toujours plus grand que celui de la face interne. L'épaisseur est de sept à huit rangées cellulaires sur la coupe de l'embryon *humain* de 10 millimètres de Brouha, de six rangées sur la coupe de l'embryon *humain* de 15 millimètres de Kallius, de trois à quatre rangées seulement chez *le lapin* (Schultze) et chez *le rat* (Henneberg). La couche la plus inférieure est toujours composée de cellules cubiques dont les axes sont parallèles entre eux, tandis que la rangée intermédiaire est formée de cellules irrégulières et que les éléments superficiels sont plats et prennent les caractères de l'ectoderme environnant.

c) *Formations fusoriales. — Stade en monticule.* — L'existence de la crête mammaire est de courte durée, un jour environ chez le *rat* (Henneberg). Rapidement il se forme en divers points de la crête des renflements fusiformes qui annoncent le début du stade suivant ou stade en monticule. Il existe autant de ces condensations épidermiques que l'espèce comporte de glandes mammaires.

Le tissu conjonctif de la paroi latérale de l'embryon forme un bourrelet de cellules plus grosses que ne le sont les cellules environnantes ; leurs noyaux sont plus volumineux, et le plus souvent, le grand axe de ces noyaux est perpendiculaire à la surface. Dans le voi-

sinage des racines des membres, cet épaississement est moins net, car, en ces endroits, d'une façon normale les éléments conjonctifs sont toujours plus condensés. Cette saillie conjonctive s'étend sur la crête mammaire et la partie ventrale de la bande mammaire et se marque avec plus de précision au niveau des formations fusoriales.

Le premier monticule qui soit nettement différencié est celui qui servira de base à la première glande thoracique. Ce fait semble général, sauf peut-être pour le *porc*.

Les subdivisions de la crête se font de plus en plus nombreuses, tandis que les pièces intermédiaires s'effacent peu à peu. Les pièces intermédiaires disparues, les éléments des fuseaux formés se tassent, prennent une disposition arrondie qui donne l'aspect décrit sous les noms de points mammaires (Schultze) ou de monticules (Rein) (1882).

Schultze observe chez des embryons de *porc* de 1,5 à 1,9 centimètre des formations fusoriales, qui comparées aux intervalles qui les séparent s'élèvent sensiblement au-dessus du niveau de l'épiderme. Cet auteur retrouve ces mêmes formations chez des embryons de *lapin* de 13 à 14 jours, de *chat* de 1 centimètre et de *renard* de 1 à 1,2 centimètre. Keibel les a examinées chez des embryons de *porc* de 16,4 millimètres et de 17,6 millimètres. Sur un embryon de 19,4 millimètres, les monticules n'étaient plus réunis que par de faibles ponts cellulaires. Sur un embryon de 20 millimètres, les bases des futures glandes mammaires étaient complètement isolées les unes des autres. Henneberg décrit

le stade en monticule chez un embryon de *rat* de 14 jours ; Rein chez des embryons de *lapin* de 17 à 19 millimètres, de *chèvre* de 28 millimètres, de *porc* de 20 millimètres ; Klaatsch chez des embryons de *rat* de 1 centimètre à 15 millimètres ; Profé chez des embryons de *porc* de 1,5 centimètre et de *veau* de 2,5 centimètres.

Les descriptions faites d'un monticule ne diffèrent que par les variations de forme du cône qui le caractérise : sa base est plus ou moins large et son sommet plus ou moins arrondi.

Ce stade en monticule s'observe sur des embryons dont les arcs branchiaux sont encore fort nets et dont le cœur fait encore saillie au dehors. La paroi abdominale est obturée dans sa plus grande étendue par la *membrana reuniens inferior* de Rathke. Sur la paroi latérale du tronc très peu épaisse, l'examen à la loupe laisse voir de chaque côté quelques points mammaires. Ces points sont les ébauches des futures mamelles, avec cette différence qu'à ce stade ils sont beaucoup plus éloignés de la ligne médiane abdominale.

Le monticule forme une saillie légère ; c'est un cône large, bas, à bout arrondi. Sa base est convexe et pénètre dans le mésenchyme. Quatre à huit cellules, environ, sont superposées suivant son grand axe. La couche superficielle est composée d'une série de cellules plates ; la région moyenne est formée de cellules arrondies disposées irrégulièrement, la couche inférieure ne comporte que des cellules cylindriques ou cubiques. La pénétration de ces dernières dans le bourrelet de mésenchyme sous-jacent les fait converger, alors que

dans la crête mammaire elles étaient parallèles entre elles.

Chez les *unimammes* il semble que les formations fusoriales et le stade en monticule fassent défaut. (Brouha). Cependant, on a décrit l'aspect en monticule chez un embryon *humain* de 15 millimètres (Kallius, 1897) ; sur un autre embryon *humain* de 10 millimètres (Brouha, 1905); sur un troisième embryon *humain* (H. Schmitt, 1896). La crête mammaire diminuant très rapidement de longueur et sa section étant lenticulaire, on comprend très bien qu'elle forme un fuseau et un monticule d'une durée très éphémère et puisse donner d'emblée l'aspect que Rein a décrit sous le nom de stade lenticulaire, qui chez les multimammes ne succède au stade en monticule que lors de la disparition des ponts intermédiaires, vestiges de la crête mammaire continue.

Nous avons déjà signalé la disparition au moment de la formation des fuseaux, des vestiges de la crête mammaire qui ne prennent pas part aux formations ultérieures. Schultze signale que l'affaissement des ponts interfusoriaux ne se fait pas partout au même moment, ces cellules ne sont pas détruites, mais peu à peu, elles reprennent les caractères des cellules environnantes ; elles s'aplatissent, s'écartent les unes des autres et se confondent avec celles du tissu environnant.

La bande mammaire, qui pendant la formation de la crête avait cessé d'évoluer, ne tarde pas à entrer en involution ; dès que les monticules sont formés, les cellules cylindriques reprennent les dimensions des

petites cellules cubiques du stratum mucosum de l'épiderme (Henneberg).

Chez le *rat*, alors que les mamelons pectoraux et abdominaux sont constitués, tandis que les portions craniales de la crête et de la bande mammaire ont disparu, Henneberg voit qu'il se forme au quinzième jour une bande et une crête inguinale qui donneront naissance quelques jours après aux deux monticules inguinaux. Profé (1898), signale chez des embryons de *bovidés* et d'*équidés* un fait analogue, c'est-à-dire l'apparition de monticules inguinaux aux dépens d'une crête inguinale dont l'apparition est postérieure à la formation des monticules thoraciques et abdominaux.

" A mesure que les détails de développement des points mammaires se déroulent, la *membrana reuniens inferior* de Rathke fournit le premier rudiment de la paroi ventrale, les lames abdominales se constituent, l'ombilic cutané se ferme ; il se produit alors une véritable attraction de la peau dorsale de l'embryon vers l'ombilic, qui a pour résultat d'entraîner la ligne mammaire d'une seule pièce vers le côté ventral. Bientôt elle arrive à la position définitive qu'elle occupe normalement, c'est-à-dire à une faible distance de la ligne médiane abdominale (*). „ (Dauthuile, 1899).

Le mésenchyme sous-jacent aux monticules se con-

(*) Si ce déplacement dans une direction médio-ventrale ne se produisait pas, les mamelons seraient placés près du dos. C'est ce qui se produit chez certains rongeurs : le *myopotamus* et le *capromys*. (Christy, 1835), (Desmarest, 1823), (Fahraus, 1842).

dense et donne la première ébauche du tissu mamillaire (Warzenzone).

La fin de ce stade est marquée par un accroissement de hauteur du monticule et un élargissement de sa base d'implantation.

d) *Stade en lentille.* — La base du monticule, convexe vers la profondeur, pénètre de plus en plus dans le mésenchyme sous-jacent. L'ébauche mammaire offre alors l'aspect d'une lentille biconvexe. Peu à peu la face interne de la lentille s'incurve davantage et s'enfonce dans le tissu sous-cutané, tandis que la portion de l'ébauche, qui dépasse le plan cutané environnant s'affaisse progressivement et arrive, au début du stade suivant, à se trouver au même niveau que l'épiderme qui l'entoure.

La durée de ce stade est très restreinte et fait rapidement place au stade en nodule.

La structure microscopique est à peu de chose près semblable à celle que l'on observait pendant la phase précédente [embryons de *lapins* (Rein), embryons *humains* (Brouha)]. La couche profonde, qui continue la couche basilaire du stratum de Malpighi est formée de cellules cylindriques et constitue la face profonde de la lentille; elle renferme dans sa concavité une agglomération de petites cellules à contours arrondis. Les deux ou trois couches inférieures de ces petites cellules — celles qui avoisinent la couche profonde — sont un peu plus grosses ; elles sont également plus serrées et sont régulièrement ordonnées ; leur grand axe est normal à la périphérie et présente, par suite de la concavité de la face profonde, une disposition radiaire. La

masse centrale et les cellules plus superficielles sont petites, rondes, très faiblement colorables, et entassées sans aucun ordre. La couche cornée, qui recouvre d'une série unistratifiée de cellules plates l'ébauche lenticulaire, constitue sa face externe.

On observe, dans l'aire conjonctive sous-jacente à la lentille, la formation d'une nappe de petites cellules très colorables, fortement entassées ; cette nappe engaine l'ébauche mammaire et les cellules qui la constituent se distinguent nettement des voisines par leurs faibles dimensions. Ces éléments représentent le premier rudiment de la zone mamillaire — rudiment déjà apparu au stade précédent.

Les ébauches lenticulaires sont visibles à l'œil nu, sous formes de petites élevures, basses et arrondies. On les rencontre sur des embryons ne présentant plus de traces d'arcs branchiaux, mais dont l'orifice buccal n'est pas encore apparu et dont la paroi abdominale est totalement obturée (Rein, 1882).

e) *Stade en nodule.* — Rein (1882) a le premier décrit chez des embryons de *lapins* mesurant de 19 à 25 mm. de long ce stade en nodule. Curtis (1889) retrouve sur un embryon *humain* un bourgeon mammaire en forme de nodule ; Hugo Schmidt (1896) le décrit chez un embryon *humain* de 15 mm, enfin Brouha (1905) le voit sur des embryons de *murin* et un embryon *humain* de 13,5 mm.

La face profonde de la lentille s'enfonce dans le tissu sous-jacent, prenant une convexité de plus en plus grande ; la surface externe est totalement affaissée. Quoique l'ébauche ne proémine plus au-dessus

du revêtement cutané, sa longueur s'accroît cependant, la perte en hauteur étant inférieure à l'accroissement en profondeur.

Au début de cette période l'ébauche a pris la forme d'un petit nodule dont la surface continue le plan cutané, tandis que sa face profonde est fortement convexe. A la fin de ce stade l'aspect nodulaire est encore plus accentué.

La couche des cellules cylindriques prend l'aspect d'une calotte sphérique. Peu à peu elle s'incurve davantage, son rayon de courbure devenant plus petit. Les raccordements de cette couche profonde avec la couche basilaire qui se faisaient dans le stade antérieur sous des angles largement obtus, se font maintenant sous des angles très aigus, par suite du réclinement des bords de cette zone de cellules cylindriques sous la paroi cutanée adjacente.

La surface, plane au début, est légèrement excavée en son centre à la fin de cette phase. Le nodule est alors formé. Sa structure ne diffère de celle de la formation lenticulaire que par une accumulation plus grande des cellules de la masse centrale. On y distingue encore deux variétés analogues à celles du stade précédent. L'enveloppe du nodule est toujours unistratifiée et formée de cellules cylindriques. La surface épidermique — zone cornée — présente au centre de l'ébauche un petit épaississement dû à la présence de deux ou trois couches de cellules plates, chargées de grains d'éléïdine.

Le tissu conjonctif entourant le nodule se différen-

cie plus nettement et se sépare des éléments de la musculature profonde.

Le derme ne se compose que de cellules rondes, unies par une abondante substance intercellulaire ; au niveau de la zone de contact du derme et de l'ébauche on observe une accumulation de jeunes cellules rondes ; de nombreux capillaires parcourent le derme et vont jusqu'au voisinage du nodule (Rein). A l'examen à la loupe, on peut observer une dépression en piqûre d'épingle au sommet de l'ébauche, ceci est dû à la chute du petit bouchon de cellules kératinisées. (Hüss, 1873).

f) *Stade en massue.* — Ce stade en massue dure assez longtemps, il a été observé par Rein (1882) sur des embryons de *lapins* mesurant de 2,5 cm. à 4,5 cm. Ce stade s'observe déjà sur des embryons *humains* de 23 mm. (Brouha) et caractérise encore l'état de l'organe mammaire vers la fin du 4e mois de la vie utérine. Hüss (1873) l'avait étudié sur un embryon de 10 cm.

L'ébauche s'enfonce toujours davantage dans le chorion et le nodule offre, par suite de l'allongement et du rétrécissement de sa partie supérieure, un étranglement qui divise l'ébauche en deux parties et lui donne l'aspect d'une massue qui caractérise ce stade.

L'étranglement est au début assez faible et à peine visible. Peu à peu il devient plus long et atteint le corps même de l'ébauche. Il est alors composé d'une partie inférieure étroite, cylindrique et d'une partie supérieure évasée et conique.

La massue comprend deux portions : la supérieure analogue à un entonnoir ; l'inférieure formant une masse renflée et rattachée à la tige étroite de l'entonnoir.

La structure reste à peu près la même : une couche profonde de cellules cylindriques, revêtue au niveau de la masse inférieure de deux ou trois couches cellulaires qui se distinguent de la masse centrale par leur plus grand volume, leur arrangement régulier et leur propriété chromophile. Les cellules superficielles et celles qui comblent l'entonnoir sont kératinisées et tombent rapidement. Les cellules de la masse centrale sont petites, irrégulières et claires.

Le chorion environnant subit durant ce temps un développement considérable, par suite de l'apparition d'un grand nombre de jeunes cellules fusiformes ou étoilées ; la zone mamillaire est de plus en plus compacte et atteint une épaisseur égale à celle de la massue elle-même. Entre les éléments du derme, on observe l'apparition d'éléments brillants, allongés, qui ont la signification de jeunes fibrilles élastiques. La condensation du tissu conjonctif fait saillir au dehors l'ébauche mammaire.

Macroscopiquement, cette ébauche apparaît, au début, sous la forme d'une élevure arrondie à pente douce ; à la fin du stade la pente est plus rapide et plus longue. Le sommet de cette élevure est occupé par une petite cupule arrondie ou ovalaire.

Les annexes cutanées — glandes sudoripares, glan-

des sébacées, bulbes pileux — commencent à apparaître à ce stade. (*).

Le développement des premiers rudiments de la glande mammaire peut se résumer ainsi :

1° Il apparaît de chaque côté du tronc, un peu en arrière de la ligne qui limite la *membrana reuniens inferior* et parallèlement à celle-ci, une traînée blanchâtre, fine et légèrement saillante, appelée bande mammaire. Elle est formée de deux bandelettes qui contournent le membre thoracique, se réunissent à sa

---

(*) Hugo Schmidt (1896) a vu sur un embryon de 15 mm. de petites proliférations épithéliales qui affectent toutes les formes du développement de la mamelle. Ces formations siègent tout le long de la bande mammaire, mais surtout dans les régions thoraciques et inguinales. Leur existence est éphémère, puisque cet auteur ne les a plus retrouvées chez des embryons plus âgés. Leur ressemblance avec les divers stades évolutifs de la mamelle ont fait penser à Schmidt que c'étaient des organes mammaires accessoires, d'une durée transitoire. Il existerait donc chez l'embryon humain une hyperthélie normale temporaire.

Heinrich Schmitt (1898) et Hirschland (1898) retrouvent ces formations, le premier sur des embryons de 17 à 115 mm., le second sur un embryon de 26 mm. Walter (1903) les étudie sur deux embryons de 15,5 mm. et 22,4 mm. et leur attribue la signification de vestiges de poches marsupiales. Brouha (1905), sur un embryon de 23 mm., les observe en nombre considérable : il en compte 14 à droite, 13 à gauche. Elles offrent l'aspect de monticules, de lentilles biconvexes ou de nodules plus ou moins saillants dans le derme sous-jacent. Pour ce dernier auteur ces formations n'apparaissent que chez les embryons dont la bande mammaire a déjà disparu et il ne semble pas qu'on puisse leur donner le caractère de mamelles surnuméraires. L'hypothèse de Walter est à rejeter depuis les derniers travaux de Bresslau (1910). Reste l'hypothèse d'ébauches rudimentaires de poils, théorie émise par Hirschland et Brouha.

base en un ruban qui se porte en s'effilant vers la racine du membre abdominal.

2° Au milieu de cette bande prend naissance une crête qui occupe en longueur, chez les multimammes, presque toute la distance qui sépare les racines des membres, chez les unimammes seulement le tiers supérieur.

3° Sur le trajet de cette crête il ne tarde pas à se montrer une (unimamme) ou plusieurs (multimammes) petites saillies d'abord fusiformes, puis arrondies, auxquelles on a donné les noms de points lactés ou mammaires, éminences lactées, monticules. Pendant que ces formations apparaissent, les parties environnantes de la crête et de la bande disparaissent.

4° Le point lacté ou monticule s'affaisse, l'ébauche mammaire est représentée par un renflement lenticulaire. L'affaissement se poursuivant, le plan supérieur de l'ébauche arrive au niveau du plan des téguments environnants. On a alors l'aspect décrit sous le nom de plaque de Langer. Au centre de cette plaque apparaît une dépression ou fossette lactée, en même temps le renflement prend la forme d'un nodule, puis d'une massue. Ainsi se réalise ce que Hüss appelle le champ glandulaire et Tourneux le champ aréolaire.

Rein a réuni sous le nom d'ébauche épithéliale primitive les quatre stades en monticule, en lentille, en nodule, en massue.

B. — Organogénèse

Nous avons étudié l'apparition de l'ébauche mammaire et nous avons assisté à la formation de ce que

Rein appelle *l'ébauche épithéliale primitive.* Cette ébauche primitive poursuit son développement jusqu'à la fin du quatrième mois de la vie intra-utérine chez l'embryon *humain*, et commence à se transformer chez des embryons de *lapins* mesurant cinq centimètres de long. A ce moment apparaît une *ébauche secondaire* au dépens de laquelle se développera la glande mammaire définitive.

La phase d'organogénèse se prolonge jusqu'à la fin du premier mois qui suit la délivrance, elle présente des différences suivant qu'on l'observe chez le *lapin* (Rein), ou chez *l'homme* (Brouha), aussi étudierons-nous cette phase d'abord chez le lapin, ensuite nous signalerons les faits connus chez les autres mammifères placentaires et chez le fœtus humain.

a) **Chez le lapin**

Rein décrit à cette phase deux stades : le premier caractérisé par l'apparition des premiers bourgeons glandulaires, le second par la disparition de l'ébauche primitive et l'organogénèse proprement dite.

α) *Stade de bourgeonnement.* — La forme extérieure de l'ébauche va durant ce stade subir une métamorphose complète. Le corps de la massue, arrondi au stade précédent, devient triangulaire ou rectangulaire, les côtés sont curvilignes et des angles apparaissent vers la partie la plus profonde de l'ébauche. Ces angles se dirigent latéralement, et se séparent du corps de la masse centrale par une échancrure ; ce sont les premières apparitions des bourgeons glandulaires ; à la fin de ce stade les bourgeons atteignent une longueur égale à celle de l'ébauche épithéliale primitive.

Ces bourgeons sont des cylindres pleins, qui présentent à leurs extrémités de petits renflements. Leur nombre maximum, observé sur une coupe verticale, est de quatre.

L'étranglement, caractéristique du stade en massue, disparaît peu à peu, si bien que les parties supérieures et inférieures de l'ébauche primitive acquièrent la même largeur.

La région superficielle conserve les mêmes caractères de structure ; cependant la cupule centrale s'évase et prend la forme d'un entonnoir, dont la portion rétrécie atteint pour les embryons âgés la moitié de la hauteur de l'ébauche.

La structure microscopique du corps de l'ébauche se complique. La couche profonde, — unistratifiée aux stades antérieurs — est maintenant composée de plusieurs assises cellulaires cylindriques, présentant une grande affinité pour les colorants.

Les cellules de la masse centrale se distinguent encore en deux variétés : 1° les deux ou trois couches périphériques formées de cellules également cylindriques et très colorables ; 2° l'agglomération centrale, faiblement colorable et à noyaux volumineux. La cupule superficielle s'insinue dans la masse cellulaire centrale et les cellules qui l'avoisinent se kératinisent. La chute de ces éléments donne à cette cupule l'aspect d'un entonnoir.

Les cellules des bourgeons, sont hautes, cylindriques, et dérivent de la face profonde de l'ébauche.

La zone mamillaire tranche très nettement sur le tissu environnant et s'accroît sur sa périphérie. Elle se

présente, en coupe, sous l'aspect d'une demi-lune qui entoure l'ébauche mammaire à sa base et sur ses côtés.

Le développement de cette zone conjonctive fait saillir toute l'ébauche mammaire ; et, quoiqu' on note de grandes variations individuelles, la base de l'ébauche se trouve en général, à ce stade, sur le même plan que celui de la surface cutanée environnante.

Un nouvel élément apparaît à la fin de ce stade : le stroma conjonctif périglandulaire. La zone mamillaire, qui se trouvait au niveau de sa face profonde, en contact direct avec la musculature lisse de la peau, en est maintenant très nettement séparée par une masse conjonctive, qui la refoule vers le haut, et, contribue, elle aussi, à l'exhaussement de l'ébauche..

L'observation ultérieure montre que cette masse néoformée représente l'ébauche du tissu conjonctif périlobaire. Au début, ce tissu se différencie peu du tissu lâche environnant ; les cellules conjonctives sont cependant plus serrées et la substance intermédiaire est formée de filaments plus étroitement imbriqués. En coupe, ce stroma présente l'aspect d'un croissant.

Les bourgeons glandulaires traversent la zone mamillaire et les portions renflées terminales se logent dans le stroma conjonctif qui vient de s'organiser.

Les autres annexes cutanées, dérivées du stratum de Malpighi, se développent beaucoup durant ce stade.

Macroscopiquement l'aspect et la forme de l'ébauche varient peu ; la saillie qui représente la mamelle s'observe sur des embryons atteignant 4,5 centimètres jusqu'à 8 centimètres de long, c'est-à-dire presque jusqu'à la naissance.

β) *Disparition de l'ébauche primaire ; accroissement ultérieur de l'ébauche secondaire.* — L'ébauche épithéliale primitive dès les premiers bourgeons apparus entre en régression ; elle diminue de hauteur ; aussi chez les nouveaux-nés, les formations mammaires apparaissent à l'œil nu comme de petits points insignifiants. Des vestiges de l'ébauche primitive peuvent pourtant se retrouver dans les premiers jours de la vie extra-utérine ; quelquefois une à trois semaines après la naissance. Dans un cas exceptionnel de tels vestiges ont été retrouvés chez une lapine ayant mis bas et nourri.

Le bouchon de cellules, subissant la transformation cornée, a augmenté de volume durant le stade précédent aux dépens des cellules de la masse centrale, et, par suite de la desquamation de ces cellules les éléments constitutifs de la première ébauche disparaissent peu à peu, et laissent à leur place une petite lumière ; seules les cellules périphériques persistent encore et se kératinisent très lentement. On les retrouve encore, sous forme d'un fin liseré superficiel, chez des lapines âgées de 20 jours ; mais en règle générale, elles constituent le revêtement cutané du sommet du mamelon.

Les bourgeons, par suite de l'effacement de l'ébauche primitive, par suite de la condensation toujours plus intense de la zone mamillaire, sont refoulés vers la surface. Le mamelon sous l'influence d'une active prolifération de la zone conjonctive commence à s'élever au-dessus du revêtement cutané environnant.

Sur notre embryon du 30^{me} jour, on note une saillie très faible qui présente une petite cupule remplie de

cellules kératinisées et au fond de laquelle vient déboucher une lumière glandulaire.

Brouha (1905, *a*) décrit chez un lapin de 4 jours " un mamelon qui forme une saillie hémisphérique très nette, dont le revêtement épidermique se distingue de celui des parties voisines par la rareté et le moindre développement de ses annexes pilo-glandulaires. Ces formations sont d'autant plus frustes qu'on se rapproche plus du sommet du mamelon, au niveau duquel s'ouvre une large cavité assez régulièrement sphérique, qui résulte de la transformation du bourgeon mammaire primitif. Du fond de cette cavité, que délimite un épiderme épais, se détachent huit conduits galactophores qui se portent vers la profondeur, suivant des trajets divergents. „

Rein décrit chez un lapin de 5 jours une condensation très intense du stroma de la zone mamillaire, qui se marque par un soulèvement de la peau. De fines fibrilles élastiques apparaissent en faisceaux dans la zone supérieure et engainent les portions terminales des conduits excréteurs.

Rein et Brouha ont tous deux étudié des mamelles de lapin âgé de 15 jours et ils ne signalent plus que quelques vestiges de l'ébauche primitive ; la saillie mamillaire est plus nette et le conjonctif qui en constitue le squelette est plus dense.

Enfin, au 25e jour après la naissance, le mamelon est formé. La cupule s'est notablement évasée, et sa profondeur est très restreinte. Les canaux galactophores s'ouvrent à la région apicale du mamelon lorsque la cupule a totalement disparu.

Les ébauches secondaires, en même temps que le mamelon apparaît, subissent un accroissement très rapide et présentent deux phénomènes caractéristiques : elles acquièrent une lumière et se divisent.

Rein décrit la première apparition d'une lumière dans la portion terminale des conduits glandulaires d'un lapin mort-né. Il croit que cette canalisation ne se complète qu'ultérieurement et gagne peu à peu la cavité centrale du bourgeon primitif.

Brouha sur un lapin, âgé de quatre jours, a vu deux lumières glandulaires déjà complètement creusées et s'abouchant dans la cavité centrale de l'ébauche primitive.

Nous-même, sur un embryon du 30e jour, quelques heures avant la naissance, observons une lumière glandulaire déjà entièrement constituée dans sa partie supérieure.

L'apparition de ces lumières glandulaires a soulevé de nombreuses controverses. Rein, conformément aux vues de de Sinéty (1877), pense que ce phénomène doit être attribué à la fonte graisseuse des cellules axiales du cylindre plein. Keiffer (1901) a soutenu la même théorie. Mais, comme Benda (1893) l'a montré dans son étude sur l'histogénèse de la mamelle humaine, on constate que le mode de creusement des cavités glandulaires est dû à des phénomènes d'orientation et à la différenciation des cellules de l'ébauche initiale.

Les bourgeons pleins montrent à leur raccordement avec les hautes cellules qui tapissent la face profonde de la cupule, une petite lumière qui s'insinue peu à peu dans toute la longueur du cordon cellulaire.

Cette lumière s'élargit très rapidement chez le lapin, l'épithélium qui l'encadre offre une double assise cellulaire. Les éléments de l'assise interne sont des cellules cylindriques, dont la paroi, en contact avec la lumière, présente un épaississement cuticulaire; ceux de l'assise interne sont des petites cellules cubiques à noyaux arrondis.

Le bourgeonnement des conduits galactophores a lieu suivant un double processus (Rein) : soit par dichotomie des premiers bourgeons pleins, s'effectuant à une plus ou moins grande profondeur; soit par évagination de follicules creux, dont l'apparition se fait aux dépens des canaux déjà pourvus d'une lumière.

Le premier processus est celui qui se manifeste au début de ce stade et concerne la formation des tubes excréteurs, le second mode donne de petites formations ampulliformes qui ne peuvent se produire qu'aux derniers moments de l'organogénèse, lorsque la partie distale des conduits galactophores est déjà creusée d'une lumière. Les bourgeons présentent un trajet très court et se divisent le plus souvent en deux petites branches.

Dès l'apparition des lumières glandulaires on observe une activité fonctionnelle très intense des éléments épithéliaux qui les délimitent. Nous reviendrons dans un instant sur ce phénomène sécrétoire.

Le stroma périglandulaire poursuit son évolution. Sur des coupes verticales, on constate qu'il s'accroît dans de notables proportions; il est environ trois fois plus volumineux qu'auparavant, son maximum d'expansion se fait dans le sens vertical ce qui contribue

à la formation du mamelon ; dans le sens de la largeur, il ne dépasse guère la base de l'organe mammaire et s'enfonce des deux côtés dans le tissu sous-cutané environnant en formant deux coins. La structure de ce tissu est restée la même qu'antérieurement ; c'est une agglomération de jeunes cellules rondes qui engainent les extrémités des canaux galactophores.

A la fin de ce stade, quelques loges graisseuses apparaissent sous cette zone périglandulaire. Le revêtement cutané a atteint son entier développement ; les diverses glandes — sudoripares, sébacées — et les poils ne se forment pourtant pas sur le mamelon.

Macroscopiquement, la glande mammaire se présente sous l'aspect d'une élevure, dont la hauteur au-dessus du plan cutané varie avec les individus, mais ne dépasse pas un millimètre.

Ce stade s'étend des derniers jours de la vie intra-utérine jusqu'aux environs de la fin du premier mois qui suit la naissance.

b) **Chez les autres mammifères placentaires**

L'étude du développement de la mamelle a été faite par Hüss (1873) sur des embryons de *veau* et par Rein (1882) sur des embryons de *veau,* de *chèvre* et de *brebis.*

Les descriptions fournies par ces auteurs sont totalement différentes en ce qui concerne l'apparition du mamelon. Les ébauches glandulaires apparaissent, comme Rein l'a montré, d'une façon analogue à ce qui se passe chez le lapin. Mais la fossette lactée que l'on observe au stade en nodule, au lieu de s'effacer et de présenter un relèvement du bourgeon central, s'excave davantage et c'est le relèvement des parois

cutanées adjacentes au champ glandulaire qui détermine la formation du mamelon. Ce dernier est creusé d'une vaste cavité où viennent déboucher les conduits galactophores.

Hüss attribuait aux mamelons des ruminants et à ceux d'autres animaux, tels le lapin, ainsi qu'à ceux de l'homme, des significations différentes.

Quoiqu'il en soit, les formations glandulaires se développent par le même processus que celui décrit chez le lapin. Nous verrons ultérieurement que la seule différence, — qui réside dans le mode d'apparition du mamelon, — ne peut intervenir qu'au point de vue de l'étude phylogénétique de l'organe mammaire.

Tous les auteurs qui ont étudié ce développement ont trouvé des résultats analogues à ceux de Rein au sujet de l'apparition de l'ébauche épithéliale primitive. Les divergences d'interprétation résident dans la formation du mamelon aux dépens de l'ébauche secondaire et sur sa signification phylogénétique.

Rein (1882) décrit chez le *porc*, la *souris*, le *rat*, la *taupe*, le *hérisson*, le *chat* et le *chien* la même succession de phénomènes avec des variations d'ordre secondaire.

Brocha (1905) observe l'organogénèse de la mamelle du *murin*, " elle s'écarte notablement de celle de la mamelle humaine pour se rapprocher plutôt du processus décrit par Rein chez le lapin. „

c) Chez L'Homme

Le bourgeon mammaire primitif tout en augmentant de volume, se maintient au stade en massue jusqu'à la fin du sixième mois de la vie fœtale.

Du cinquième au sixième mois, Brouha observe l'apparition de vingt à vingt-cinq prolongements cellulaires cylindriques de deux catégories se détachant de la couche profonde du bourgeon mammaire : les premiers, les plus nombreux et les plus grêles, représentent les conduits galactophores, ils se terminent par un segment renflé et plein, on y aperçoit ou une fine lumière ou bien une traînée de protoplasme chromophile qui en annonce le creusement ; les seconds, courts et épais, formés d'un amas de cellules chromophiles s'insèrent sur les précédents au moment d'atteindre la base du bourgeon, ce sont des ébauches de follicules pileux et de leurs glandes sébacées. Les cellules de la masse centrale de la massue s'orientent en traînées cylindriques. L'allongement de ces traînées s'effectue de la surface libre vers la base du bourgeon. Les cellules de ces cordons se kératinisent et il se creuse ainsi des galeries qui mettent en communication les conduits galactophores avec la surface de l'ébauche mammaire. Durant les derniers temps de ce processus les renflements terminaux des conduits galactophores donnent naissance à une arborisation dont le développement se poursuit jusqu'à la fin du septième mois de la gestation.

Brouha a toujours vu la lumière glandulaire apparaître en premier lieu dans le segment excréteur. La lumière creusée, les cellules se disposent sur deux rangs. L'assise interne comporte des éléments cylindriques délimités vers la cavité glandulaire par une cuticule très nette, l'assise externe comporte des éléments cubiques à noyaux sphériques et fortement co-

lorables. La partie sécrétoire de la glande est formée dans ses plus jeunes stades par les bourgeons pleins terminaux. Les cellules s'y présentent sans aucune orientation, et, par place, on peut apercevoir de petites vacuoles entre deux éléments cellulaires. Ces vacuoles confluent en lacunes qui ne tardent pas à déterminer une cavité unique qui constitue la lumière alvéolaire définitive. " Le creusement de cette cavité s'accomplit indépendamment de tout phénomène de dégénérescence cellulaire, grâce à de simples déplacements des cellules épithéliales de l'ébauche pleine du début. „ (Brouha.)

Ces déplacements cellulaires aboutissent à la constitution d'alvéoles dont le revêtement offre au début trois assises cellulaires; mais peu à peu la couche intermédiaire disparaît et au huitième mois on n'en trouve presque plus trace. L'assise externe est formée de petites cellules cubiques. L'assise interne manifeste avant d'avoir réalisé sa constitution définitive, c'est-à-dire dès le septième mois, des phénomènes sécrétoires très actifs (Brouha).

Le stroma se développe abondamment et le système vasculaire s'accroît d'une façon considérable.

En résumé l'étude des premiers développements et de l'organogénèse des organes mammaires montre :

1° Que, quoiqu'il existe des divergences dans les processus d'organogénèse, on peut affirmer que les bourgeons mammaires des placentaires sont homologues entre eux.

2° Que ces développements aboutissent à la consti-

tution d'organes, qui, suivant les espèces, sont plus ou moins développés à la naissance.

3° Que la structure du parenchyme glandulaire est identique dans toute la série.

§ 2. Chez les Aplacentaires.

Il eut été fort intéressant de suivre l'évolution de la mamelle non seulement chez les placentaires, mais encore chez les aplacentaires et chez les mammifères ovipares Malheureusement il n'existe pas de travaux qui suivent d'une façon complète les transformations des organes mammaires chez les marsupiaux et les monotrèmes au delà de la période de développement (*). Tous les auteurs qui ont étudié les mamelles de ces mammifères se sont attachés à la recherche des solutions des divers problèmes de l'ontogénèse et de la phylogénèse dont l'importance est telle que nous ne pouvons les passer sous silence. Cependant, comme dans la suite de notre travail il ne sera plus question ni des monotrèmes, ni des marsupiaux nous résumerons très succinctement les descriptions concernant la formation de ces organes chez les mammifères inférieurs.

A. — Chez les Monotrèmes (Bresslau, 1910).

a) *Chez les Échidnés.* — Il semblait tout indiqué, puisque la théorie de Gegenbaur (1873) faisait dériver l'ébauche mammaire des placentaires de la poche mammaire des monotrèmes, d'étudier en détail le développement de la poche mammaire des *échidnés.* Le matériel recueilli par Semon dans son voyage en Australie a offert à Bresslau

---

(*) Lorsque cette partie de notre travail a été écrite, nous n'avions pas encore pris connaissance du travail de O'Donoghue (1911) qui a étudié différents stades de l'évolution de la mamelle d'un *Didelphe*. Nous verrons dans nos conclusions que, d'après la description de cet auteur, il semble que l'évolution de la mamelle des aplacentaires ait une marche parallèle à celle des placentaires.

(1907) la possibilité de poursuivre l'étude de l'ontogénèse de l'appareil mammaire d'*echidna*. Contrairement aux anciennes croyances, le premier développement des glandes mammaires apparaît, avant la naissance des petits monotrèmes, pendant les différents stades de la vie embryonnaire. On constate, sur des embryons qui ne présentent encore aucune trace de poils et d'épines ou d'autres différenciations cutanées, que le premier rudiment de mamelle est représenté par une paire d'épaississements épidermiques s'enfonçant dans le derme. Ces ébauches ont l'aspect d'une bande de longueur triple à la largeur, elles se trouvent à la hauteur de l'ombilic ; on les retrouve sur des coupes pratiquées sur le tronc à égale distance des racines des membres antérieurs et postérieurs. Le conjonctif sous-jacent est très nettement différencié et forme un épais bourrelet. La musculature de la peau prend à ce stade une très grande importance et détermine deux grandes bandes dont les extrémités ventrales aboutissent aux formations primaires de l'appareil mammaire. La bande mammaire ne tarde pas à se soulever en prenant un aspect lenticulaire grâce à une active multiplication des cellules ectodermiques et à une condensation plus intense du mésenchyme sous-jacent. Ce stade, rapidement atteint, dure fort peu de temps : les mitoses cessent, les cellules s'écartent, s'applatissent et constituent alors un champ cutané plat, peu épais, de forme ovalaire (0,35 mm. de longueur sur 0,3 mm. de largeur). Telles sont les dispositions des premiers rudiments de l'organe mammaire lors de l'éclosion des jeunes *échidnés*. Ceci permet de comprendre la difficulté que l'on éprouve à reconnaître la présence d'une ébauche mammaire chez les nouveaux-nés. Quelques petits noyaux, un peu plus serrés les uns contre les autres, voilà tout ce qui reste de l'épaississement épidermique. Seuls, les bourrelets conjonctifs sous-jacents et les bandes musculaires de la peau sont restés intacts. Ces dernières formations vont, dès la sortie des jeunes de leurs enveloppes ovulaires, prendre un très grand développement, tandis que les ébauches mammaires restent pendant fort longtemps rudimentaires et imperceptibles. On assiste alors à la formation

de la poche marsupiale, provoquée par la réunion craniale et ventrale des deux bourrelets musculaires précédemment décrits, laissant entre eux une fente médiane, ovalaire exempte de fibres musculaires. Cette dernière disposition constitue le champ de la bourse marsupiale. La portion caudale de ce champ est reliée à la vessie par l'ouraque, et l'absence de musculature à ce niveau explique l'enfoncement de cette région par rapport aux régions voisines qui vont se développer. Contrairement à l'opinion de Klaatsch (1895), cette formation est impaire ; la cicatrice ombilicale a pu en imposer pour une séparation médiane [Ruge (1895), Bonnet (1898), Semon (1899)].

La bourse marsupiale commence à se déprimer dans sa partie caudale ; les ébauches mammaires primitives situées plus haut n'entrent qu'ultérieurement et insensiblement dans la région de la bourse au fur et à mesure de son extension. Dès ce stade les champs mammaires deviennent caractéristiques, ils forment deux champs ovalaires nus et tranchent par là même sur les portions cutanées avoisinantes recouvertes de poils. Ultérieurement ces champs eux-mêmes se couvrent de poils qui ont une disposition particulière. (Eggeling, 1900, 1901, 1907), (Bresslau, 1907).

Bresslau (1910), à qui nous avons emprunté la description précédente, résume en trois phases le développement de l'appareil mammaire des *Echidnés* :

1° Formations primaires (période embryonnaire).
2° Apparition de la poche marsupiale (première moitié de la vie du jeune être dans la poche d'incubation).
3° Transformation des ébauches primaires en champs de glandes (seconde moitié de la vie du jeune dans la poche d'incubation).

Ainsi donc, écrit Bresslau, il n'existe chez l'*échidné* à aucun moment une ébauche mammaire qui puisse être considérée comme une poche. Après la période de développement post-embryonnaire des petits monotrèmes, après la disparition des premiers rudiments de la bourse et lors de la reconstitution de la bourse pectorale au début de la gestation, il n'existe jamais de poche mammaire morphologiquement définissable. Ce qui a pu faire penser à une telle formation s'explique par ce simple fait que les champs glandulaires se sont quelquefois surélevés en ma-

melons très faibles ou au contraire déprimés en petites fossettes suivant que le tissu sous-jacent est plus ou moins épais et que les fibres musculaires lisses environnantes sont plus ou moins contractées. La notion de poche mammaire doit définitivement disparaître des considérations ayant trait à l'appareil mammaire.

b) *Chez les ornithorynques.* — Ruge et Klaatsch (1895) ont étudié également l'appareil mammaire des *ornithorynques.* Il apparaît comme fort semblable à celui étudié par Bresslau chez la femelle d'*échidné.* La seule différence réside en ce qu'il n'y a pas de poche d'incubation chez ces animaux et que toute la paroi ventrale est complètement obturée. Les voies excrétrices des glandes mammaires sont alors obligées de traverser les fibres musculaires de la peau pour aboutir au niveau des champs glandulaires. C'est d'ailleurs chez les ornithorynques que les glandes mammaires se présentent sous la forme la plus simple. Ce sont des petits cæcums claviformes qui débouchent au dehors par une multitude de petits orifices réunis dans un petit espace ovalaire et dénudé de la peau du ventre. Les jeunes expriment le lait en frappant avec leur bec sur les champs glandulaires (Sixta, 1899) (L. Heck, 1908).

B. — Chez les Marsupiaux.

Le développement des poches marsupiales ne débute que lorsque les premières ébauches mammaires sont nettement constituées. Ces ébauches sont au nombre de trois à sept paires entourant une formation centrale chez *didelphys marsupialis.* L'épiderme d'une de ces ébauches se développe en une massue qui s'enfonce dans le derme de la paroi abdominale. Autour de chaque masse se forment des crêtes épidermiques qui les enchatonnent Ces crêtes n'entourent primitivement que les trois paires d'ébauches caudales et la formation centrale ; elles s'étendent peu à peu autour des dispositions craniales qui sont inconstantes dans leur développement. A un stade ultérieur la crête externe entourant les trois formations caudales se soude à la crête symétrique et détermine une saillie en fer à cheval limitant le champ des formations mammaires. Dès lors les éléments

cellulaires de ces crêtes se kératinisent et leur chute va donner lieu à la présence de poches annulaires qui circonscrivent les ébauches mammaires. Sur les bords latéraux des trois paires d'ébauches caudales apparaissent les plis de la poche marsupiale.

Chez *myrmecobius fasciatus* (Bresslau, 1902 *b*) on observe deux poches mammaires qui prennent naissance au fond des poches marsupiales.

Chez *didelphys murina* (Bresslau, 1902 *a*) les jeunes femelles ont des mamelons logés au fond de petites fossettes.

Klaatsch (1884) a étudié le développement ultérieur chez les marsupiaux. Au stade en massue apparaissent de solides bourgeons qui s'enfoncent dans le derme en donnant naissance à des ramifications secondaires et tertiaires. Les premiers bourgeons sont impairs, les autres pairs. Des premiers naissent des poils, des autres des tubes lactifères et des glandes sébacées. Mais chez les marsupiaux les formations pileuses et sébacées sont transitoires au niveau des champs mammaires. Les jeunes marsupiaux lors de leur naissance sont incapables de s'alimenter eux-mêmes ; aussi a-t-on fait jouer un grand rôle à deux dispositions morphologiques spéciales : Seiler et Morgan (1833) ont admis que certaines fibres musculaires ont un rôle compresseur de la mamelle, le lait serait ainsi expulsé mécaniquement dans le pharynx du jeune. Katz (1882) pense qu'une simple pression suffit pour faire jaillir le lait, Duccheschi (1908) attribue ce rôle aux cellules myo-épithéliales qu'Eggeling (1905) a décrit sur le pourtour des alvéoles.

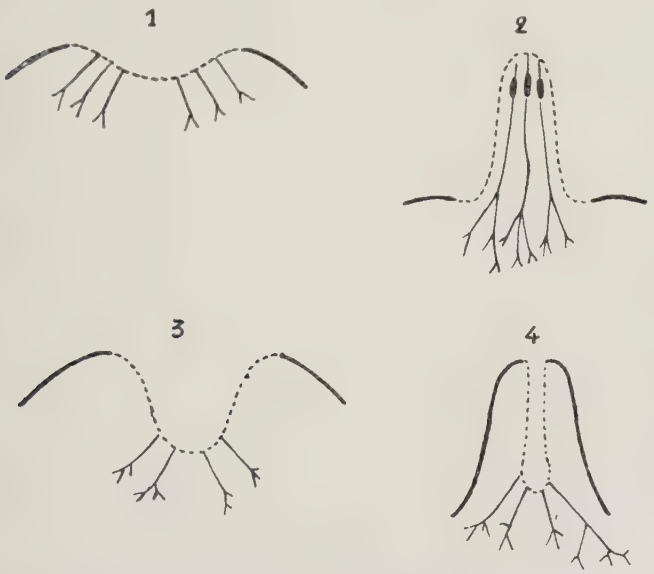
*
* *

Comme conclusion à ces notes sur le développement des organes mammaires des monotrèmes et des marsupiaux, disons quelques mots des deux problèmes qui ont intéressé pendant fort longtemps les morphologistes. Ces deux problèmes sont 1° l'étude de la phylogénèse du mamelon et de la mamelle, 2° la recherche du groupe glandulaire (glandes sébacées ou sudoripares), auquel il faut rattacher les glandes mammaires.

1° Problème phylogénétique.

Hüss (1873) avait conclu que le mamelon de l'homme et

celui du veau ne sont pas homologues, mais qu'ils représentent deux types de mamelons totalement différents (voir page 38). Gegenbaur (1873) pense alors que la première ébauche en forme de poche dérive d'une formation transmise aux *monodelphes* (placentaires) par hérédité d'une forme ancestrale appartenant aux monotrèmes (aplacentaires). Il montre que le type du mamelon de l'*homme* se retrouve chez les *singes*, les *carnivores*, les *édentés*, les *ongulés*, les *éléphants*, les *rhinocéros* et les *sirénidés*, tandisque le type décrit chez le *veau* caractérise les *ruminants*, les



Schémas montrant la formation du mamelon : a) chez l'*homme* aux dépens du relèvement du fond de la fossette lactée (1 et 2) ; b) chez le *veau* par suite du relèvement des bords de la fossette lactée et de la formation d'une cavité centrale (3 et 4) d'après Klaatsch).

solipèdes et les *cétacés* Il appelle la première forme mamelons secondaires [vrais mamelons de Wiedersheim (1893)] et la distingue de la seconde qu'il désigne sous le nom de mamelons primitifs (faux mamelons de Wiedersheim). Il ajoute qu'entre ces deux types extrêmes des mamelons des mammifères placentaires il existe un terme de transition

chez les marsupiaux. Dans un travail ultérieur Gegenbaur (1876) comparant les recherches faites sur les *didelphydes* et les *muridés* par Laurent (1839), Owen, Morgan (1833) montre que la formation du mamelon est analogue pour ces deux familles. Le mamelon apparaît au fond d'une excavation chez les *souris* et ne fait saillie que lors de la lactation. Chez les *muridés* il n'y a pas d'aréole et il n'y a qu'un seul canal excréteur qui ne doit pas être confondu avec la cavité ou canal central du mamelon des *ruminants*, qui répondrait, elle, à la cavité de la poche mammaire. Ainsi il existe chez les *muridés* un terme de transition analogue à celui des marsupiaux. Cette formation caractéristique chez les *didelphydes* s'est conservée dans une des familles des *mammifères monodelphes*. Rein (1882) montre que toutes ces formes dérivent d'un même point de départ qui constitue l'ébauche primitive. Klaatsch (1884) combat ces conclusions qui ébranlaient la théorie de Gegenbaur et pense que l'ébauche primitive de Rein ne peut être considérée comme une ébauche glandulaire proprement dite puisqu'elle donne naissance, chez certains *marsupiaux*, à des poils. Klaatsch (1892), pour étayer la théorie de Gegenbaur de données nouvelles, décrit les replis cutanés, situés chez la *brebis* et l'*antilope*, aux niveaux des organes mammaires inguinaux, comme des vestiges de poches mammaires. Ce sont ces formations inguinales que Malkmus (1883) avait déjà considéré comme des ébauches de poche marsupiale. Par contre certains auteurs [Tourneux (1892), Profé (1898), Schwalbe (1898)] confirment les vues de Rein. Le canal central du mamelon du *veau* ne doit pas être considéré comme un vestige d'une cavité, d'une poche mammaire, mais il a la signification du canal excréteur des autres types glandulaires. Schwalbe et Profé montrent que contrairement aux opinions de Malkmus et Klaatsch les poches inguinales de la *brebis* et de l'*antilope* sont sans rapport avec les formations mammaires. Enfin les recherches récentes de Klaatsch (1895), Bresslau (1902, 1910), Brouha (1905), Eggeling (1905) démontrent avec netteté que la formation de la poche mammaire est sans rapport avec les premiers développements de la glande mammaire.

L'apparition des mamelles et la formation des mamelons sont les traductions morphologiques de caractères héréditaires. La phylogénèse ne donne jusqu'à présent aucune solution sur la transmission de ces caractères. Bresslau (1910) pense que l'appareil mammaire des *monotrèmes* et celui des *marsupiaux* et des *placentaires* dérivent, suivant deux processus différents (origine diphylétique) des organes d'incubation des *oiseaux*. La richesse vasculaire des dispositions mammaires des *monotrèmes* les rapproche des taches d'incubation. On peut admettre, écrit Bresslau (1910) que quelques ancêtres des *monotrèmes* actuels, qui sont encore ovipares, couvaient leurs œufs à l'aide d'organes d'incubation pairs situés sur la zone latérale du ventre.

L'absence de musculature ventrale médiane offrit la possibilité d'un enfoncement de cette région et on peut ainsi concevoir la formation d'un lieu d'incubation. Chez les *mammifères* inférieurs, le petit quittant l'œuf dans un état imparfait de développement, il était nécessaire que la mère subvienne à son alimentation. Parmi les glandes cutanées, celles qui étaient situées au niveau des taches d'incubation étaient toutes désignées, étant donné la riche vascularisation environnante, pour remplir un rôle sécrétoire. Les demandes des petits, portés dans la bourse, amenèrent le changement des taches d'incubation en champs de glandes. Cette théorie est non seulement fort séduisante parce qu'elle explique l'apparition progressive des glandes mammaires des mammifères, mais encore parce qu'elle permet de concevoir l'existence d'organes mammaires dans les deux sexes. On avait admis que les femelles seules acquéraient un appareil mammaire et qu'elles l'avaient transmis aux mâles par «transfixion amphigone»: [(Paul (1884), Ruge (1895), Gegenbaur (1898)]. Mais les organes incubateurs existant chez maints *oiseaux* dans les deux sexes, on conçoit dès lors l'apparition d'organes mammaires rudimentaires chez les mâles des mammifères. Chez les *monotrèmes* mâles les organes mammaires sont d'ailleurs relativement mieux formés que chez les mâles des autres espèces de mammifères (Bresslau).

Cette théorie phylogénétique est fort captivante, cepen-

dant comme toute théorie finaliste elle comporte de nombreuses objections. D'ailleurs elle ne permet pas de comprendre pourquoi certains *oiseaux,* (le *pigeon* d'après Hunter et l'*ibis* d'après Milne-Edwards), pour subvenir aux premiers besoins de leurs petits utilisent la sécrétion particulière du jabot, au lieu de transformer leurs taches d'incubation en champs mammaires.

2° Les glandes mammaires sont-elles des glandes sébacées ou sudoripares ?

Gegenbaur (1876, 1898) avait opposé les glandes lactées des mammifères placentaires aux glandes mammaires des monotrèmes ; les premières appartenaient, d'après cet auteur, au groupe des glandes sébacées, les secondes à celui des glandes sudoripares.

Les recherches de Bresslau (1902) rapprochant ces organes, et les travaux antérieurs de Benda (1893) montrèrent que les glandes mammaires font partie de la catégorie des glandes sudoripares. Ces faits ont été confirmés depuis par Eggeling (1901), Brouha (1905), Hoche (1910), Bresslau (1910).

II. — PHASE SÉCRÉTOIRE DU FŒTUS ET DU NOUVEAU-NÉ.

Tous les auteurs ont signalé au moment de la naissance un phénomène qui les a tant intrigués qu'ils l'ont dénommé sécrétion sorcière où sécrétion du nouveau-né. En effet, quelques jours après la naissance, la mamelle du nouveau-né laisse écouler un produit lactescent.

L'apparition de cette manifestation sécrétoire ayant lieu à une époque voisine des dernières phases de canalisation des tubes sécréteurs, un certain nombre d'auteurs ont pensé que cette activité était la traduction des phénomènes nécrobiotiques qui accompagnent la formation des cavités glandulaires. [Langer (1851),

Kœlliker (1854), Milne-Edwards (1870), Epstein (1879)]

D'autres auteurs pensaient que c'était là un phénomène pathologique (Keiffer, 1902), (Hennig, 1878) ou bien qu'il avait pour but d'aider à la fabrication du liquide amniotique (Morgagny, 1765). Mais la plupart des auteurs [Scanzoni (1851), Langer (1851), Guillot (1853), De Sinéty (1875), Rein (1882), Barfurth (1882), Czerny (1890), Unger (1898)] ont reconnu qu'il s'agissait là d'une véritable sécrétion lactée. Cette sécrétion, d'après Gubler (1850), débuterait trois jours après la naissance pour atteindre son maximum d'intensité au huitième jour et disparaître après le vingtième jour.

Cette sécrétion du nouveau-né a été observée par Aristote chez le *chevreau*, par Creighton (1878) chez le *cobaye*, par Brouha (1905, *a*) chez le *murin*, le *lapin* et le *chat* nouveaux-nés.

Cette activité sécrétoire est donc un phénomène général chez tous les placentaires.

Remarquons que nous l'avons observé chez l'embryon de *lapin* dès l'apparition d'une lumière glandulaire, alors même que l'orientation des cellules épithéliales n'est pas définitive. Contrairement à ce qu'a vu Brouha (1905), nous observons déjà quelques gouttelettes butyreuses dans le produit d'élaboration de la mamelle d'un fœtus humain du début du huitième mois, ceci nous permet de dire que cette activité sécrétoire est improprement appelée sécrétion lactée du nouveau-né. La mise-bas n'est qu'un épiphénomène sans importance sur l'évolution morphologique et fonctionnelle de la glande ; en effet, chez le *lapin*, l'organogénèse proprement dite débute chez des embryons de 8 cm.,

c'est-à-dire deux jours environ avant le terme de la grossesse, et se poursuit un mois après ; la sécrétion lactée apparaît dès la transformation des bourgeons pleins, à lumière virtuelle, en conduits galactophores à lumière réelle ; or cette canalisation s'effectue quelques heures avant ou après la naissance — ce fait étant sujet à des variations individuelles. De même, chez le *fœtus humain*, on observe dès la fin du 6e mois des manifestations d'activité du futur épithélium alvéolaire, qui, dès que les bourgeons ont une lumière réelle, élabore du lait véritable. Cette sécrétion est à proprement parler une sécrétion fœtale.

La sécrétion fœtale ne se manifeste plus au 25e jour de la vie extra-utérine (Brouha) que par la distension des canaux galactophores, mais déjà, à ce moment, l'épithélium cylindrique ne présente plus de caractères d'activité fonctionnelle.

Peu à peu la substance intracavitaire se résorbe, les parois des tubes excréteurs se plissent et la glande reste avec les caractères rudimentaires acquis au cours de l'organogénèse.

La glande mammaire présente à la fin de la phase d'organogénèse un processus sécrétoire intense qui débute dès que les alvéoles glandulaires ont une lumière réelle (phase sécrétoire fœtale) et se poursuit, pour s'exagérer même, pendant les premiers jours de la vie (phase sécrétoire du nouveau-né).

* * *

En résumé la Période de Développement *chez les Placentaires dure pendant toute la vie intra-utérine et se prolonge pendant le premier mois de la vie extra-utérine.*

Cette période comprend deux phases :

I. — Une Phase d'Organogénèse *caractérisée par la formation d'une bande mammaire au dépens de laquelle se forment successivement une crête mammaire, puis des points lactés ou monticules. Ces derniers se transforment en lentilles, nodules et massues qui constituent l'ébauche épithéliale primitive. Cette ébauche primitive, par suite de la prolifération de bourgeons secondaires, donne naissance à la constitution d'organes qui sont plus ou moins développés à la naissance, suivant les espèces, et constituent l'ébauche epithéliale secondaire.*

II. — Une Phase de Sécrétion du Fœtus et du Nouveau-né *caractérisée par l'apparition d'une sécrétion lactée qui débute chez le fœtus et s'accentue chez le nouveau-né pendant les premiers jours qui suivent la naissance.*

CHAPITRE II

PÉRIODE IMPUBÈRE

La mamelle a pour fonction d'élaborer un produit spécial destiné au jeune être. On conçoit que cette activité sécrétoire soit la manifestation qui ait été le principal objet de recherches. Ces dernières ont même pris une telle prépondérance que les auteurs ont surtout donné une description de la mamelle pendant ses phases d'activité, et c'est tout naturellement qu'on a opposé à cette description celle de la mamelle au repos. Cette expression -- mamelle au repos — prête à équivoque. La mamelle est en effet au repos avant la gestation et après la lactation, cependant sa constitution est loin de présenter le même aspect chez la nulligeste qu'après une période d'allaitement; de plus chez la nulligeste, on sait qu'il faut distinguer la mamelle impubère de la mamelle pubère.

Telles sont les raisons qui nous font rejeter les expressions de mamelle au repos complet (Steinhaus, Coen, Renaut), mamelle adulte au repos (Brouha) et décrire en deux chapitres distincts la mamelle impubère ou infantile et la mamelle pubère.

Cette période infantile ou impubère commence quelques jours après la naissance, dès que l'activité fonc-

tionnelle qui se manifeste à ce moment est suspendue, elle se termine dès l'apparition de la puberté ou du premier rut.

Nous étudierons cette période chez la lapine, nous signalerons les faits connus chez les autres mammifères placentaires, puis nous l'étudierons chez la femme.

A. — Chez la Lapine.

La glande mammaire de la lapine, fort peu développée à la fin de la phase d'organogénèse, n'est, à vrai dire, constituée que par des rudiments de canaux excréteurs et ne présente encore aucune portion sécrétoire.

Ce sont là des caractères infantiles que la glande conserve d'ordinaire (*) pendant 8 à 9 mois jusqu'à l'apparition des premières manifestations du rut.

a) *Glande mammaire deux mois après la naissance* (Rein, 1882). — La glande mammaire se présente extérieurement sous l'aspect d'une petite élevure en forme de tête d'épingle, dont la hauteur ne dépasse pas 1 mm. et dont la base d'implantation a un diamètre de 1 mm. à 1,5 mm.

(*) Le rut se manifeste dans nos pays dès que les premiers beaux jours apparaissent, c'est-à-dire vers mars-avril, si donc, comme c'est le cas pour les animaux étudiés ici, les jeunes lapines sont venues au monde vers juillet la période infantile peut durer 9 mois. Mais la mise bas peut avoir eu lieu plus tard — jusqu'en novembre — le rut se manifestera à la même époque et la période infantile sera dans ce cas beaucoup plus courte. Il en est de même si la lapine est venue au monde en avril, car elle aura sa première période de rut vers la fin de l'été. La période infantile a donc une durée mal définie qui peut varier entre cinq et neuf mois.

L'ébauche glandulaire est toute entière comprise dans la hauteur de l'élevure, et la glande, examinée après étalement, se présente sous forme de petites digitations de 0,5 mm. de long centrées autour du mamelon. On observe une dizaine de conduits galactophores. Ces conduits débouchent à des niveaux différents de l'élevure qui représente le mamelon. Un certain nombre se terminent au sommet, d'autres à la partie médiane.

Un coupe transversale du mamelon intéresse donc un nombre plus ou moins grand de conduits suivant la hauteur à laquelle elle est faite. Les coupes pratiquées vers le sommet du cône atteignent sept conduits environ, alors que les coupes faites vers le milieu montrent les sections de dix à treize canaux galactophores. Une coupe passant par la base du mamelon n'intéresse plus que cinq à sept canaux.

L'examen de coupes verticales permet de distinguer, dans un des systèmes excréteurs qui constituent la mamelle infantile, trois portions : le conduit excréteur, le sinus galactophore, le canal galactophore.

Le conduit excréteur est la partie terminale, il est très court, étroit, tapissé d'un épithélium pavimenteux stratifié. Son orifice au niveau du mamelon constitue le pore galactophore. Cette portion dérive des cellules périphériques de la masse centrale de l'ébauche primitive ; ce sont ces cellules qui forment le revêtement cutané du mamelon.

Le sinus galactophore est renflé, allongé, fusiforme et présente une paroi anfractueuse, revêtue d'un épithélium à double assise cellulaire : l'interne formée

de hautes cellules cylindriques à noyaux volumineux et limitées par une cuticule fort nette ; l'externe constituée d'une couche de cellules rondes, à noyaux petits, très colorables.

La transition entre l'épithélium cylindrique du sinus et l'épithélium pavimenteux du conduit excréteur se fait d'une façon progressive.

Le canal galactophore est long, plus étroit et se divise en quelques rameaux secondaires grêles et courts. Son épithélium possède les mêmes caractères cytologiques que celui de l'épithélium qui tapisse le sinus.

La zone mamillaire présente dans toute sa masse un amoncellement de cellules et de fibres conjonctives, aux dépens desquelles s'édifie une membrane basale qui délimite extérieurement tous les tubes glandulaires.

Les dernières divisions des canaux galactophores sont situées au dessous de cette zone mamillaire et plongées dans le stroma conjonctif périglandulaire ; celui-ci est formé de cellules conjonctives jeunes, petites et très nombreuses.

Des lames conjonctives et quelques rares amas graisseux séparent cette ébauche de la paroi musculaire.

b) *Glande mammaire trois mois après la naissance* (Duclert, 1893). — La glande n'est constituée que par des canaux excréteurs à lumière large qui renferment un produit de sécrétion granuleux et peu abondant. Leur épithélium est cylindrique formé par des cellules uninucléées dont le protoplasme est clair, difficile à colorer. Les noyaux sont riches en chromatine, sphéri-

ques ou ovoïdes, très développés par rapport au protoplasme qui les entoure. Les contours cellulaires sont peu distincts. Le tissu conjonctif est très abondant et sépare très nettement les uns des autres les canaux excréteurs et leurs ramifications.

c) *Glande mammaire d'une lapine impubère âgée de six mois.* — Nous avons examiné une glande mammaire d'une lapine vierge, impubère, âgée de six mois et nous avons pu nous rendre compte que la glande mammaire ne subit pendant la période infantile que de très faibles variations.

Les mamelons forment des élevures coniques dont la hauteur mesure 1,5 mm. à 2 mm., leur base d'implantation atteint environ 4 mm. de diamètre.

Les canaux galactophores arrivés vers le milieu du mamelon s'incurvent et prennent une direction perpendiculaire à l'axe du mamelon, mais ne dépassent pourtant pas l'aire de sa base, c'est-à-dire que les canaux, sur une pièce étalée à plat, ne mesurent que 2 à 3 mm. de longueur.

La texture et la structure sont les mêmes qu'au début de cette période infantile. Seules, les lumières des canaux galactophores se sont élargies.

Une coupe verticale, juxta-axiale, (fig. 10, Pl. III) montre les sections, presque transversales, de deux sinus anfractueux, plongés dans un tissu conjonctif mamillaire très dense. Les canaux galactophores situés en dessous sont très dilatés et on peut même distinguer leur épithélium bistratifié.

La zone mamillaire est épaissie par l'apparition de fibres élastiques qui parcourent le tissu conjonctif en

tous sens, enveloppant les sinus dans de volumineux faisceaux ; ceux-ci au niveau des conduits excréteurs s'orientent d'une façon circulaire.

Le stroma conjonctif périglandulaire, sous-jacent au mamelon, forme une masse assez considérable. Le stroma est formé de cellules fixes, de leucocytes et de fibres conjonctives. Celles-ci sont plus ou moins nombreuses et sont mélangées à des fibres élastiques qui engainent les vaisseaux abordant la base de la zone glandulaire.

Des cellules libres sont éparses dans le conjonctif ; les unes sont sphériques, les autres ovalaires ou en forme de raquette ; leur taille est variable et leur protoplasme est bourré de granulations. Ce sont des leucocytes qui rentrent dans la catégorie des mastzellen.

De nombreux capillaires pénètrent le stroma conjonctif où ils envoient quelques rameaux vers les canaux glandulaires.

B. — Chez les autres Animaux placentaires

Chez la femelle du *cobaye*, d'après Steinhaus (1893), et Duclert (1893), la mamelle est formée seulement par des canaux excréteurs dont la structure est en tout point semblable à celle des canaux excréteurs de la lapine. Les cellules ne présentent aucune activité sécrétoire. Les mitoses sont excessivement rares. La lobulation est cependant manifeste. Le conjonctif abondant sépare les différentes branches de division des canaux excréteurs et les isole en lobes.

Chez une *génisse* âgée d'une année, d'après Duclert (1893), les canaux excréteurs ramifiés existent seuls et

forment des lobules séparés par du tissu conjonctif lâche contenant de nombreuses cellules adipeuses. L'épithélium est cylindrique surbaissé, le protoplasme est clair et les noyaux sphériques ou ovoïdes sont riches en chromatine. On n'observe aucune figure de division mitotique.

C. — Chez la Femme

La mamelle du nouveau-né humain est bien plus développée que celle des autres mammifères à la même période. Elle présente une complication plus grande ; on y observe déjà des alvéoles définitivement formés.

Les seules modifications que l'on puisse observer jusqu'à la période pubère sont des modifications de forme extérieure et de structure du stroma périglandulaire.

A la naissance l'auréole ne dépasse guère 1 cm. de diamètre et se distingue par une coloration rougeâtre. Le mamelon est seulement indiqué. Le corps glandulaire est sphérique, du volume d'une noix et de couleur rouge vif ; il n'est pas encore envahi par la graisse, quoiqu'on puisse déjà constater le début de la pénétration de celle-ci. Le tissu conjonctif est lâche, très abondant, à fibres conjonctives nombreuses, renfermant des cellules fixes et libres.

Les éléments glandulaires sont plongés dans cette masse conjonctive. Les canaux excréteurs se divisent dichotomiquement et se terminent par de petits renflements ou acinis sécréteurs (Langer, 1851).

Durant l'enfance on assiste surtout à un étalement

des éléments glandulaires ; vers *la moitié de cette période* on observe des ramifications de deuxième et troisième ordre dont les lumières sont plus larges que celles des canaux correspondants du nouveau-né (Langer, 1851).

Chez *la jeune fille qui n'est pas encore menstruée*, la mamelle présente une forme hémi-sphérique ou plutôt semi-ovoïde. Sa consistance est dure, élastique. Le corps de cet organe constitue une masse blanchâtre, un peu grise.

La mamelle ne présente à vrai dire aucune lobulation ; elle est formée d'un tissu conjonctif compact où sont enfouis de nombreux canaux excréteurs auxquels sont appendus quelques renflements creux ou acinis. Langer (1851) distingue la portion centrale de la portion periphérique : au centre on ne voit que des conduits excréteurs qui se divisent en rameaux secondaires, à la périphérie les conduits se ramifient en branches plus fines qui supportent quelques grains glandulaires.

* * *

La constitution du parenchyme glandulaire reste donc invariable pendant toute l'enfance : les éléments s'étalent par suite du développement du stroma périglandulaire qui isole chaque conduit galactophore et ses branches de division. Mais on n'observe aucun phénomène de multiplication des cellules épithéliales.

La glande mammaire est réduite à un système de canaux excréteurs et ne présente, en général, aucun acinus glandulaire.

Cette période impubère, *qui dure jusqu'à l'époque de la*

puberté ou du premier rut, correspond à la phase d'accroissement des follicules de DE GRAAF *; le terme de cet accroissement pour un seul follicule, chez les animaux qui n'expulsent qu'un œuf à chaque ponte, ou pour plusieurs follicules, chez les animaux qui expulsent plusieurs œufs à chaque ponte, coïncide précisément avec l'apparition des symptômes de la puberté ou du premier rut. Autrement dit la puberté ou le rut et la maturité d'un ou plusieurs follicules de* DE GRAAF *dans l'ovaire sont des phénomènes simultanés chez les femelles des mammifères.*

CHAPITRE III

PÉRIODE PUBÈRE

La glande mammaire lors de l'instauration de la période pubère manifeste un certain développement de son parenchyme. C'est là un fait classique. Pourtant il est curieux de constater que trois auteurs seulement ont donné une description des variations morphologiques de cet organe, lors de cette période. Ce sont Langer (1851), Ancel et Bouin (1911), qui ont fait une étude chronologique de la succession des phases que présente l'évolution de la mamelle. Tous les autres auteurs ont attaché une si faible importance à cette période qu'ils l'ont pour ainsi dire totalement méconnue. Cette méconnaissance de la période pubère a donné lieu à une regrettable confusion : Lane Claypon et Starling (1906) ont considéré comme un développement expérimental ce qui, selon toute vraisemblance, ne représente qu'un développement pubère.

Il est donc nécessaire d'avoir des données morphologiques précises concernant cette période. Pour les obtenir nous nous sommes adressé à des lapines vierges (*), que nous avons étudiées au moment de leur

(*) Ces lapines, nées au laboratoire, y avaient été élevées isolément.

première période de rut. Nous allons énoncer le résultat de nos recherches et nous mettrons ensuite en parallèle les quelques faits observés chez la jeune fille vierge et pubère. Nous n'avons trouvé aucun renseignement concernant l'évolution de la mamelle des autres placentaires durant cette période.

A. — Chez la lapine

Les manifestations du premier rut apparaissent d'ordinaire (*), vers le 8e ou 9e mois. Tous les organes génitaux sont congestionnés. Les ovaires, en particulier, sont hyperhémiés et présentent des saillies vésiculaires et translucides ; ce sont des follicules de de Graaf qui ont parcouru toute leur phase d'accroissement et qui sont prêts à opérer leur déhiscence.

Cette congestion atteint également la mamelle, et, de notables changements vont transformer cet organe qui a conservé jusqu'à ce moment des caractères infantiles.

Au début du rut, on note une hyperhémie fort intense de la glande mammaire ; les vaisseaux sanguins qui pénétraient dans le tissu cellulaire sous-cutané émettent de nombreux capillaires qui envahissent la zone mamillaire et le stroma conjonctif périglandulaire ; ils poussent des pointes d'accroissement, qui vont rapidement augmenter de nombre au fur et à mesure que la glande se développe.

A ce stade de congestion, dû à la prolifération des

(*) Voir la remarque faite en note au début de la période impubère.

capillaires et à leur distension, se superpose un stade d'hyperplasie du parenchyme glandulaire.

On voit apparaître, par divisions mitotiques très abondantes, de nombreuses cellules épithéliales. Cette formation de nouvelles cellules s'accompagne d'un mouvement d'orientation qui fait se déplisser et se ramifier les canaux glandulaires, dans cette portion du tissu cellulaire sous-cutané qui s'est organisé durant les périodes antérieures et qui constitue le stroma périglandulaire.

Au début du rut, le mamelon garde l'apparence d'une élevure faible, de forme conique. Les conduits excréteurs, les sinus galactophores conservent également leurs caractères. Seuls les canaux galactophores émettent de nombreux diverticules.

L'examen d'une glande mammaire, fait au commencement des chaleurs, montre une dizaine de canaux galactophores qui divergent à partir de la base du mamelon et se divisent par dichotomie en rameaux secondaires émettant au niveau de leurs portions terminales deux ou trois petites vésicules. La glande s'accroît d'une façon régulière dans tous les sens et présente la forme d'un disque circulaire ou ovalaire mesurant 1 cm. de diamètre. Elle n'est constituée que par des branches excrétrices de même structure que les canaux galactophores.

Les conduits galactophores primaires, ou de premier ordre, sont allongés, formant de larges cavités ; les branches secondaires ont un calibre plus petit et sont les futurs canaux lobaires ou interlobulaires ; les diverticules ou rameaux tertiaires ont une lumière

faible, ovalaire et représentent les futurs canaux intralobulaires.

Le système canaliculaire se complète par l'adjonction de nouveaux canaux intralobulaires, qui apparaissent non plus par bourgeonnement de la portion distale des canaux galactophores, mais par l'émission de diverticules latéraux. Tous les canaux interlobulaires se divisent en petits rameaux intralobulaires auxquels sont appendus quelques évaginations creuses, sphériques, qui représentent les premiers alvéoles sécrétoires. Autour des bourgeons d'extension de la glande apparaissent de nouveaux capillaires affectant, en coupe, des formes de croissants.

Le développement de la glande se fait, dès ce moment, plus rapidement dans le sens de la longueur, que dans celui de la largeur. « En pleine période de chaleurs, la glande mammaire possède, en moyenne 1,5 cm. à 2 cm. de largeur sur 2 à 3 cm. de longueur. Les différentes glandes sont séparées les unes des autres par des intervalles considérables mesurant environ 3 cm. à 3,5 cm. » (Angel et Bouin, 1911).

L'examen d'une coupe montre, à un faible grossissement, que la glande est constituée par de nombreux canaux galactophores très ramifiés. Les principaux ont une lumière très large et figurent de vastes lacunes ; ils émettent des branches latérales et des branches terminales. Ces rameaux secondaires ont un calibre plus petit et donnent naissance à de nombreuses évaginations (fig. 11, Pl. III). Ces derniers diverticules forment souvent des figures en rosette au niveau des extrémités distales des canaux lobaires. Si l'on examine

à un plus fort grossissement ces formations, on voit que du canal lobaire naissent des tubes très étroits, tapissés comme les précédents par un épithélium à deux assises cellulaires. Ces tubes, ou canaux lobulaires, ont une lumière à peine visible et se terminent par de petits renflements qui sont les acinis sécréteurs dont le revêtement épithélial ne comporte plus qu'une seule couche cellulaire (fig. 7, Pl. II).

La structure du parenchyme glandulaire présente donc, à cette époque, deux types différents suivant qu'on étudie l'épithélium des voies excrétrices ou celui des alvéoles.

Les acinis néoformés comprennent de dehors en dedans : une membrane basale, une couche de cellules étoilées, une rangée de cellules épithéliales. Nous étudierons les caractères cytologiques de ces divers éléments cellulaires à la fin de la première phase de la période gravidique. Remarquons seulement ici que l'épithélium unicellulaire des alvéoles manifeste une légère activité sécrétoire. Les cellules renferment, à leur partie apicale, quelques vésicules graisseuses, et la lumière alvéolaire contient un faible coagulum albumineux dans lequel on peut distinguer de toutes petites sphérules butyreuses.

Les conduits excréteurs ont, comme précédemment, un épithélium à deux assises : l'assise interne est formée de hautes cellules cylindriques ayant un noyau, quelquefois deux par suite d'une bipartition récente. Ces noyaux ont leur grand axe perpendiculaire à la lumière du conduit et sont entassés les uns a côté des autres. Le protoplasme est clair, se colore vivement

par l'éosine et se trouve limité du côté de la lumière canaliculaire par une cuticule ayant l'apparenee d'un plateau. Les cellules de l'assise externe sont cubiques à noyaux ronds rejetés vers l'extérieur, leur protoplasme est fibrillaire. Ces éléments sont les cellules myo-épithéliales (fig. 24, Pl. VI).

Tous les canaux sont entourés d'une membrane basale présentant quelques noyaux plats ; les canaux collecteurs sont de plus entourés de fibres élastiques disposées parallèlement à leur axe et anastomosées en réseau. Au niveau du mamelon se surajoutent des fibres musculaires lisses qui appartiennent au chorion.

Le conjonctif périglandulaire, refoulé par l'extension des bourgeons glandulaires, dessine autour des canaux et des alvéoles des logettes dont les parois sont dues à l'entrelacement de fibres conjonctives. Les fibres élastiques, nombreuses dans la zone mamillaire, sont plus rares dans le stroma périglandulaire. Le conjonctif est bourré de cellules libres mono- ou polynucléaires.

Le développement de la glande mammaire se poursuit durant tout le rut. Cette glande, à la fin de la période des chaleurs, mesure sur une pièce, étalée à plat, 3,5 cm. de longueur sur 2,5 cm. de largeur (fig. 1, Pl. I). Les digitations glandulaires de deux mamelles voisines, sont séparées par une bande de 2,5 cm. à 3 cm. environ. Remarquons qu'à la fin de cette période le nombre des alvéoles est encore fort restreint.

Si un rapprochement sexuel survient à un moment quelconque du rut, la glande entre dès lors dans une

autre période et le développement qui se manifeste est un développement gravidique.

Si un coït n'intervient pas, peu à peu les phénomènes de chaleur rétrocèdent et la glande mammaire régresse. Elle prend des dimensions plus restreintes, sans revenir pourtant à l'état infantile, caractérisé par un point mammaire de 2 à 3 mm. de diamètre. Cependant dans l'intervalle qui sépare deux périodes de rut, la glande peut revenir à des dimensions d'autant plus faibles que ces deux époques du rut sont plus éloignées l'une de l'autre (*).

Il nous faut insister sur ce fait que, chez la lapine, il n'y a jamais de déhiscence ovulaire lors du rut, la ponte ovulaire n'a lieu que sous l'influence du coït c'est-à-dire au début de la période gravidique.

B. — Chez la femme

La puberté apparaît de 13 à 17 ans et se manifeste par une congestion intense de tous les organes génitaux, l'apparition de la première ovulation et l'instauration des périodes menstruelles.

Les mamelles se développent brusquement dès l'approche de la puberté. La jeune fille s'aperçoit, suivant l'expression imagée de Velpeau, qu'elle prend de la gorge.

Langer (1851) voit chez une jeune fille âgée de 18 ans, menstruée et vierge, que les conduits excré-

---

(*) Ce fait a été constaté par Brocha qui a vu qu'entre deux périodes gravidiques la mamelle du murin revient à des dimensions très faibles. Le murin n'ayant qu'une seule maturité folliculaire par an.

teurs sont plus développés que chez la jeune fille impubère. Les canaux de la masse centrale sont plus finement ramifiés, et des grains glandulaires, en nombre plus restreint que chez la femme enceinte, apparaissent sur les rameaux périphériques. Le conjonctif isole les lobes et les lobules glandulaires. Les alvéoles renferment un plasma peu abondant, granuleux. Le stroma conjonctif devient plus dense, les fibres élastiques se développent, l'infiltration graisseuse du corps mammaire s'accentue.

La glande mammaire de la jeune fille s'hyperplasie donc à cette époque. Ce développement glandulaire caractérise l'organe mammaire de la jeune fille nubile. A vrai dire, la menstrue une fois terminée, la glande mammaire régresse très lentement, mais, comme à chaque nouvelle période cataméniale la glande mammaire se congestionne et s'accroît de quelques acinis par évagination de petits follicules creux, on conçoit, étant donné la fréquence de ces époques menstruelles, qu'il semble que la mamelle de la jeune fille nubile conserve toujours le même degré de développement.

Remarquons de plus que, contrairement à ce qui se passe chez la lapine, il se produit chez la femme une déhiscense ovulaire au moment de chaque période menstruelle, et un corps jaune périodique.

* * *

Malgré l'absence de renseignements précis sur l'évolution de la mamelle pendant cette période chez les autres mammifères placentaires, nous pouvons dire que cet accroissement pubère est général dans toute

la série ; en effet, tous les auteurs le signalent sans avoir donné cependant aucun détail sur l'étendue des variations morphologiques qui caractérisent cette période.

Remarquons que dans la généralité des cas, la période pubère ou du rut est aussitôt suivie d'une période gravidique et à l'accroissement pubère succède l'accroissement gravidique. Mais si un rapprochement sexuel n'est pas intervenu, la mamelle entre en régression. Cette régression s'étend dans l'intervalle de deux périodes d'accroissement des follicules de DE GRAAF et est d'autant plus marquée que l'intervalle qui sépare deux maturités folliculaires est plus grand.

* * *

En résumé, LA PÉRIODE PUBÈRE OU DU RUT *comporte généralement — lorsqu'elle est suivie d'une période gravidique — une seule phase : la phase d'accroissement ; mais il se peut que lors de l'instauration de la puberté ou du premier rut il n'y ait aucun rapprochement sexuel et alors à la phase d'accroissement succède une phase de régression.*

1° LA PHASE D'ACCROISSEMENT PUBÈRE OU DU RUT *est caractérisée :*

a) *Chez la lapine, dont la mamelle est peu développée à la fin de l'organogénèse embryonnaire, par l'extension du système excréteur et l'apparition d'éléments sécréteurs (acinis).*

b) *Chez la femme dont la mamelle est déjà très développée après l'organogénèse, par l'accroissement consi-*

dérable de ses canaux excréteurs et de ses acinis glandulaires.

c) *Chez tous les mammifères placentaires par un accroissement du parenchyme glandulaire analogue à celui décrit chez la lapine.*

2° LA PHASE DE RÉGRESSION PUBÈRE *est caractérisée par une lente involution du parenchyme qui s'étend dans l'intervalle de deux maturités folliculaires. Cette régression sera d'autant plus accusée que l'intervalle de deux maturités folliculaires est plus grand.*

Ainsi :

a) *la mamelle régresse fortement chez certains animaux n'ayant qu'une maturité folliculaire par an.*

b) *la mamelle régresse faiblement chez les animaux ayant plusieurs maturités folliculaires par an.*

c) *la mamelle, chez la femme, étant donné la périodicité fréquente des maturités folliculaires, offre de si légères oscillations, qu'elle semble rester à un degré de développement stationnaire.*

CHAPITRE IV

PÉRIODE GRAVIDIQUE

L'étude des modifications morphologiques de la glande mammaire, poursuivie jusqu'à présent nous a montré que cet organe, rudimentaire pendant l'enfance, subit un certain développement lors de la puberté ou lors du rut. Nous avons envisagé, dans les chapitres précédents, l'évolution de la mamelle chez la nulligeste ; nous allons maintenant, dans ce chapitre, étudier les transformations de cette glande chez la primigeste. Nous suivrons son évolution depuis le début de la gravidité jusqu'au moment de la parturition ou de la mise-bas.

La période gravidique se caractérise par deux ordres de phénomènes successifs : tout d'abord une hyperplasie abondante du parenchyme glandulaire et ensuite une activité sécrétoire. Ces deux phénomènes sont connus depuis longtemps. Les anciens auteurs, anatomistes et accoucheurs, savaient que les mamelles augmentent de volume dès le début de la gestation : le gonflement des seins a toujours été considéré comme faisant partie du cortège des symptômes de la gravidité, et l'on savait aussi que l'apparition d'une sécrétion marquait un état avancé de la période gravidique.

Beaucoup de recherches ont été faites au sujet de la glande mammaire, mais la plupart ont eu pour but d'étudier la structure des différents tissus constituant cet organe. Fort peu d'auteurs ont songé à examiner d'une façon méthodique les variations morphologiques de la mamelle. Ancel et Bouin (1911) ont étudié ces variations d'une façon systématique, dans l'ordre chronologique où elles se présentent, et ils ont ainsi pu montrer que cette période comprend deux phases successives. La première, ou phase de développement gravidique est caractérisée par le développement rapide des glandes qui atteignent leurs dimensions maxima ; la seconde ou phase glandulaire gravidique, est caractérisée par des phénomènes sécrétoires de plus en plus accentués.

Pour mettre un peu de clarté dans l'exposé des faits nous diviserons donc ce chapitre en deux paragraphes ; nous envisagerons dans le premier la phase de développement gravidique ; dans le second, la phase glandulaire gravidique.

I. — PHASE DE DÉVELOPPEMENT GRAVIDIQUE

De nombreux auteurs [Langer (1851), Hüss (1873), Winkler (1877), Barfurth (1882), Talma (1882)], avaient observé le développement gravidique mais, pour eux, il était dû à un processus de bourgeonnement. Sæfftigen (1881) et surtout Bizzozero et Vassale (1885) ont montré que l'accroissement glandulaire était dû à une active prolifération cellulaire provoquée par une succession rapide de divisions mitotiques. Mais aucun de ces auteurs n'a distingué le moment où cet

accroissement est terminé de celui où la glande commence à sécréter. Dans ce premier paragraphe, nous suivrons le développement du parenchyme glandulaire, puis nous étudierons la structure de la glande mammaire arrivée au terme de son accroissement.

§ 1. — Etude descriptive de la phase de développement gravidique

Nos recherches ayant été effectuées sur des glandes mammaires de lapines, nous décrirons en premier lieu le résultat de notre examen. Ensuite nous passerons en revue les faits signalés chez les autres animaux placentaires et chez la femme durant la phase correspondante.

A. — Chez la Lapine

Les glandes mammaires que nous avons eues à notre disposition provenaient toutes de lapines ayant subi au début de cette phase leur premier rapprochement sexuel.

La glande mammaire, assez faiblement développée lors du rut, subit dès l'accouplement des transformations considérables.

Le parenchyme glandulaire poursuit très rapidement son développement pendant la première moitié de la grossesse. Les conduits galactophores s'allongent, couvrent une aire de plus en plus grande, puis un très grand nombre d'alvéoles prolifèrent et comblent les intervalles compris entre les rameaux excréteurs.

a) *Accroissement du système des canaux excréteurs. Formation des lobes glandulaires.* — L'aire glandulaire,

à la fin de la période du rut, (fig. 1, Pl. I) est ovalaire à grand axe longitudinal et mesure environ 3,5 centimètres de longueur sur 2,5 centimètres de largeur (*) ; ce champ va manifestement s'agrandir dès l'accouplement; il devient rapidement rectangulaire et recouvre un espace de plus en plus grand.

Les canaux galactophores s'allongent et émettent latéralement de nouveaux canaux secondaires ou lobaires, qui se ramifient aussitôt en donnant de fins rameaux pui constituent les nombreux canaux lobulaires.

A un faible grossissement, une coupe pratiquée dans le champ glandulaire, *48 heures après l'accouplement*, montre des canaux galactophores dont les uns ont un diamètre considérable et dont les autres ont un calibre restreint (fig. 12, Pl. IV). Le conjonctif périglandulaire, refoulé par les branches d'extension, forme autour de chaque canal et de ses digitations des gaines périlobaires. Les lobes commencent, dès lors, à être délimités et tranchent non seulement par la présence du parenchyme glandulaire, mais aussi par la condensation du stroma périlobaire qui se distingue par sa coloration plus foncée du tissu cellulaire lâche extra-glandulaire. L'examen plus détaillé d'un lobe montre qu'un canal excréteur, quel que soit son calibre,

---

(*) La glande mammaire subit un premier développement lors de la période du rut. Si la période gravidique commence avant la fin de cette période de rut, la mamelle présente des dimensions plus restreintes que celles que nous donnons. Les chiffres indiqués ci-dessus mesurent le développement maximum que cet organe atteint à la fin de la période du rut.

comporte deux assises cellulaires, dont l'interne est composé de cellules cylindriques. Aux canaux les plus petits — canaux lobulaires — sont appendus quelques rares évaginations creuses qui sont des acinis sécréteurs. (fig. 8, pl. II). Le conjonctif intra-lobulaire présente de nombreuses cellules libres, des lumières capillaires abondantes, des lacunes lymphatiques. Les fibres conjonctives intra-lobulaires s'orientent autour des bourgeons terminaux et des canaux excréteurs. (fig. 25, Pl. VI).

Une coupe faite *trois jours après le coït* intéresse toujours de nombreux canaux galactophores et les acinis, dans un champ donné, sont encore peu nombreux. Les lumières des alvéoles formées sont petites et irrégulières. Aux confins de la glande, on observe l'apparition de quelques loges adipeuses ; elles s'étalent dans les lames conjonctives qui séparent la glande mammaire des plans musculaires sous-jacents. (fig. 26, Pl. VI).

Les dimensions de la glande atteignent, *trois jours et six heures après l'accouplement*, 6, 5 centimètres de longueur pour 5 centimètres de largeur. La largeur maxima est atteinte. Les glandes mammaires arrivent au niveau de la ligne médiane et les digitations terminales rejoignent celles qui émanent des mamelons placés symétriquement de l'autre côté.

Ce stade d'accroissement se poursuit jusqu'à ce que les intervalles, compris entre les glandes placées d'un même côté, aient totalement disparu. *Quatre jours et dix-huit heures après la rupture artificielle des follicules*, — (ce qui au point de vue du développement de la

mamelle, équivaut à un accouplement, comme nous le verrons ultérieurement) — les mamelles sont confluentes et mesurent 7 centimètres de longueur pour 5 centimètres de largeur (fig. 2, Pl. I). L'intervalle qui sépare deux mamelons voisins est de 7 centimètres à 8 centimètres. Chacun des mamelons émet des bourgeons qui vont les uns vers les autres et se rejoignent à peu près à mi-distance

Au cinquième jour après le coït les glandes mammaires ont des dimensions considérables. Elles mesurent 6 à 8 centimètres de longueur sur 4,5 à 5 centimètres de largeur ; elles sont en contact les unes avec les autres et forment dans leur ensemble, de chaque côté de la ligne médiane, deux nappes glandulaires qui paraissent continues. Ces deux nappes glandulaires recouvrent la face ventrale du thorax et de l'abdomen, depuis la base du cou jusqu'à la racine des membres postérieurs.

Les préparations de telles glandes mammaires, vues à plat et colorées en masse, recouvrent une surface rectangulaire à grand axe longitudinal (fig. 3, Pl. I). Le mamelon se distingue par une coloration plus intense, due à la superposition des canaux excréteurs et des sinus collecteurs. Le mamelon n'est pas situé au centre de l'aire glandulaire, la mamelle se développant plus du côté ventral que du côté pariétal ; il se trouve à peu près au milieu du grand axe, mais sur la moitié externe du petit axe. Les canaux excréteurs se sont considérablement allongés : des sinus galactophores partent des canaux volumineux, qui après un parcours restreint se divisent en branches grêles et

ténues. Ces dernières se dirigent en ligne droite vers la périphérie et émettent sur tout leur trajet des collatérales plus menues encore et très courtes. Aux extrémités de ces fines branchioles sont appendues de très petites formations vésiculaires. « Les dernières ramifications se sont recouvertes de nombreuses digitations pédiculées, qui donnent l'impression de feuilles attachées par leur pétiole sur les plus fins rameaux d'un arbre. » (Ancel et Bouin.) (1911) [fig. 3, Pl. I.] Toutes ces ramifications sont plongées dans un stroma conjonctif qui apparaît en zones claires.

L'artère mammaire, volumineuse, forme une travée longitudinale, coupant les glandes mammaires vers leur partie la plus externe. Deux champs mammaires voisins se distinguent fort nettement ; la direction convergente présentée par les rameaux excréteurs d'une même mamelle permet de les délimiter. Le mamelon atteint une hauteur de 5 millimètres et une base d'implantation dont le diamètre oscille autour de 0 cm. 5. Les coupes pratiquées au niveau du mamelon montrent une accumulation d'éléments conjonctifs et de fibrilles élastiques autour des conduits excréteurs et des sinus galactophores, de nombreux capillaires très distendus, forment des croissants au niveau des bifurcations des canaux excréteurs.

Cinq jours après l'accouplement les canaux galactophores présentent leur maximum d'élongation. Quelques acinis glandulaires sont branchés sur les dernières ramifications de ces canaux ; ils sont très serrés les uns contre les autres et constituent par leur juxtaposition des lobes nettement individualisés par d'épais

tractus conjonctifs (fig. 13, Pl. IV). Ces lobes forment un champ ovalaire centré autour d'une lumière assez volumineuse, à contours irréguliers. La lumière centrale représente un canal lobaire; ses anfractuosités sont les sections, quelquefois obliques, des abouchements des canaux lobulaires. Ces derniers sont très nombreux et représentent les sections des arborisations terminales observées sur la glande entière étalée à plat (fig. 3, Pl. I).

Les alvéoles ont encore de faibles dimensions et leurs lumières sont peu étendues (*) (fig. 27, Pl. VI). Les cellules qui tapissent ces alvéoles sont de hautes cellules cylindriques à noyaux volumineux et à protoplasme abondant. De nombreuses mitoses caractérisent ce stade, et on peut les observer dans toute l'étendue de l'arbre glandulaire, aussi bien au niveau du système excréteur qu'au niveau des alvéoles sécrétrices. Certaines cellules montrent quelques processus sécrétoires. La partie apicale de leur cytoplasme peut, en effet, renfermer une grosse sphérule graisseuse et leur lumière contenir une faible quantité de produits

---

(*) Le nombre moyen des acinis comptés dans une aire donnée est de 5,4 et leur diamètre moyen mesure 12 μ. Pour établir ces données numériques, nous avons compté le nombre maximum des lumières qui se présentaient dans une aire dessinée une fois pour toutes; cette numération a été effectuée sur des lobes différents et nous avons pris la moyenne des chiffres obtenus. Nous appelons, d'autre part, diamètre moyen d'un acinus la moyenne du plus long diamètre de sa lumière — épithélium non compris — et du plus petit diamètre qui passe par le milieu du précédent; les nombres que nous donnons seront les moyennes des moyens diamètres calculés sur 20 acinis pris dans cinq lobes différents.

sécrétés ; mais, en général, à ce stade, les lobes sont constitués par des acinis dont la lumière ne renferme aucun produit de sécrétion et dont les cellules hautes et riches en cytoplasme, ne présentent aucun signe d'activité sécrétoire.

Le stroma intralobulaire contient de nombreuses fibrilles enchevêtrées dans tous les sens, des cellules fixes, des cellules libres du groupe des mastzellen, des éléments migrateurs qui passent dans le tissu conjonctif à la suite de phénomènes de diapédèse normaux.

Les vaisseaux sanguins sont très abondants et se résolvent en un système capillaire très ramifié et très distendu.

Les lacunes lymphatiques, de forme variable, apparaissent entre les fibres de la trame conjonctive, au pourtour des alvéoles.

b) *Formation des lobules glandulaires.* — La glande mammaire, dès les premières manifestations d'accroissement, lors du rut, présente déjà quelques processus de lobulation : certains canaux de faible calibre se terminent par des évaginations creuses qui représentent des alvéoles sécrétrices.

La formation des lobules se poursuit après l'accouplement, mais l'étalement du système excréteur est le phénomène dominant. L'édification des organites sécréteurs s'effectue avec une intensité d'autant plus grande que le réseau excréteur est définitivement établi. La lobulation commence donc aux environs du 5^{e} jour qui suit l'accouplement, date à laquelle les

ramifications des canaux galactophores ont atteint leur développement maximum.

Pour se faire une idée plus exacte de la succession de ces deux stades, comparons deux glandes mammaires étalées à plat et colorées en masse, l'une prélevée 5 jours, l'autre 16 jours après l'accouplement [fig. 3 et 4, Pl. I] (*).

La première peut être comparée à un jeune arbre, au début du printemps, alors que ses branches maîtresses ont proliféré vers la périphérie un grand nombre de rameaux, supportant à leur tour de fins ramuscules. Quelques rares bourgeons apparaissent sur ces ramifications. L'arbre n'offre encore aucun feuillage. Cet aspect caractérise la fin du stade d'accroissement du système excréteur.

La seconde donne l'image d'un arbre feuillu. Ses branches se sont recouvertes d'un nombre considérable de petites digitations supportant des feuilles étalées, comblant les vides existant entre les différents rameaux. Les branches disparaissent même, noyées dans une épaisse frondaison. Cet aspect marque la fin du stade de lobulation.

Ces variations dans l'aspect macroscopique de la glande traduisent l'apparition dans le champ glandulaire d'un nombre considérable d'acinis. Les espaces

---

(*) La figure 4, planche I, est une photographie d'une glande mammaire de lapine 16 jours après un coït infécond, donc au début de la période de régression que nous envisagerons dans le chapitre physiologique. Mais macroscopiquement la mamelle 16 jours après coït infécond est presque identique à une mamelle 16 jours après coït fécond.

clairs, amas de conjonctif périlobaire, sont refoulés par les nouvelles formations. Les fibrilles conjonctives s'incurvent et dessinent des travées périlobulaires. La lumière des acinis se développe et prend un aspect ovalaire en section transversale.

Les processus mitotiques s'observent en grande quantité jusqu'au 7e jour ; puis leur nombre diminue au fur et à mesure que les acinis arrivent à un complet développement.

Dix jours et dix-neuf heures après l'accouplement, les coupes de glandes mammaires présentent, à un faible grossissement, un nouvel aspect. Les lobes sont volumineux et serrés les uns contre les autres. Le conjonctif interlobulaire devient étroit et plus dense, de nombreux capillaires très dilatés y cheminent (fig. 14, Pl.IV).

Les lobes sont constitués par de nombreux acinis, qui forment de petits groupes individualisés par des bandes étroites de tissu conjonctif (fig. 9, pl. II). Chaque groupe ou lobule est pyriforme, et semble appendu, lorsque la coupe est un peu oblique. à un canal de faible calibre.

Les acinis sont, en moyenne, au nombre de 18 dans l'aire choisie pour unité, et leur moyen diamètre mesure 12 μ 2, ce qui indique des dimensions encore restreintes. Les acinis ont tous une structure identique. La plupart ont atteint leur complet développement et on n'y observe presque plus de multiplications cellulaires ; de faibles processus sécrétoires commencent à apparaître. La cavité acineuse renferme une faible quantité d'un produit de sécrétion constitué par des sphérules graisseuses et par une subs-

tance plasmatique homogène ou finement granuleuse. On assiste à l'élaboration des sphérules graisseuses dans le cytoplasme des cellules ; chaque cellule n'en renferme d'ordinaire qu'une seule, qui refoule le noyau et lui donne l'aspect d'un croissant. Quelques acinis, peu nombreux il est vrai, sont encore en voie de formation ; ils ont une lumière étroite, les cellules qui les entourent ne présentent aucun caractère d'activité sécrétoire, et quelques rares processus mitotiques peuvent s'y observer.

Les glandes mammaires n'offrent plus à la fin de ce stade de changements macroscopiques appréciables ; les préparations étalées à plat et colorées en masse donnent la même impression. Des coupes seules montrent que la glande est formée d'acinis, qui augmentent notablement de volume par accumulation des produits de sécrétion (fig. 15, Pl. IV).

Quatorze jours après l'accouplement, le développement de la glande mammaire est encore plus avancé. La plupart des lobes glandulaires sont très volumineux, beaucoup plus volumineux qu'au stade précédent, le tissu conjonctif est réduit à des lames étroites qui séparent nettement les lobes les uns des autres. L'augmentation de volume des lobes est due surtout aux dimensions plus considérables des acinis. Un grand nombre de ces derniers présentent une lumière centrale assez étendue dans laquelle se sont amassés les produits de sécrétion. D'autres lobes moins nombreux sont de dimensions beaucoup plus restreintes et sont constitués par des acinis de petite taille à lumière étroite, tapissés par des éléments glandulaires qui ne

présentent aucune manifestation de processus sécrétoires ; un certain nombre de ces éléments sont en voie de multiplication cyto diérétique. Ce sont des lobes glandulaires qui n'ont pas encore terminé leur développement morphologique. Comme les lobes semblables observés au stade précédent, ils sont incapables de sécréter parce que leurs cellules se trouvent encore en activité cinétique (fig. 29, Pl. VI). A cette époque le nombre moyen des acinis dans l'aire conventionnelle est de 18, et le moyen diamètre mesure 14 μ, 2. L'augmentation de longueur du moyen diamètre n'est que de 2 μ depuis le stade précédent, cela tient à ce que tous les lobes ne sont pas encore également développés.

Le développement complet de tous les lobules ne tarde pas à être atteint. Une glande mammaire *seize jours après l'accouplement*, présente le maximum de lobules définitivement constitués (fig. 16, Pl. IV). Une mamelle, à la fin de ce stade de lobulation, qui marque également la fin du processus d'accroissement, comporte un certain nombre de lobes divisés par de fines dentelures en une innombrable quantité de lobules.

Le parenchyme glandulaire s'étale en une nappe de 1 à 1,5 millimètres d'épaisseur, qui tranche très nettement par sa couleur gris rosé sur la coloration blanche, un peu nacrée des lames conjonctives qui l'entourent.

Le mamelon forme une saillie conique, à sommet pointu, sa hauteur atteint 1 centimètre et sa base d'implantation a un diamètre de 0 centimètre 5. La croissance du mamelon est due à l'accumulation de

cellules conjonctives et de fibres élastiques dans la zone mamillaire. Il faut remarquer l'absence de fibres musculaires.

La structure du système excréteur n'a pas varié, mais les lobes secréteurs sont constitués.

Les lumières acineuses ont un moyen diamètre qui mesure 15 μ 6 et le nombre moyen est de 17 (fig. 30, Pl. VII). Les cellules épithéliales sont cylindro-coniques par suite de l'allongement de la portion apicale ; elles reposent sur une membrane basale ; de plus, on observe au pourtour de l'alvéole des noyaux allongés, situés entre les portions basales des cellules épithéliales. Les cellules épithéliales présentent des symptômes manifestes d'activité sécrétoire et renferment des sphérules de graisse. Dans la plupart des cas, les cellules ont excrété leur produit dans la lumière alvéolaire, et, alors leur contour n'apparaît plus nettement. Les noyaux sont volumineux, présentent un nucléole plasmatique central ; quelquefois la cellule est binucléée, la situation de ces noyaux est alors très variable.

Le cytoplasme renferme de nombreux éléments colorables par la méthode de Benda, qui traduisent la présence d'un système mitochondrial abondant. Des filaments ergastoplasmiques sont décelables à la partie basale des cellules.

En réalité, on assiste plutôt à une ébauche sécrétoire qu'à une sécrétion véritable. Il semble que l'alvéole une fois constitué se mette à ébaucher seulement l'élaboration des produits qu'il fabriquera ultérieurement avec une activité beaucoup plus grande.

Durant cette phase d'accroissement, toute une série de phénomènes se succèdent au niveau des organes génitaux.

L'accouplement a provoqué la rupture des follicules ; la migration salpingienne des ovules s'est effectuée ; l'imprégnation a eu lieu et les processus de nidation ont suivi aussitôt.

Le fait capital est l'apparition, en remplacement des follicules rompus, de corps jaunes dont " la phase d'activité sécrétoire dure pendant les 14 ou 15 jours qui suivent l'accouplement. „ (Niskoubina, 1909).

A l'ouverture de l'abdomen, l'utérus apparaît volumineux. Les œufs sont en voie de développement. Les ovaires sont petits, pâles, mais présentent quelques nodosités du volume d'une grosse tête d'épingle, qui traduisent la présence des corps jaunes. Ils sont arrondis, ont une coloration variant du rose au rouge sombre et leur nombre correspond à celui des œufs pondus.

B. — Chez les autres animaux Placentaires.

Peu d'auteurs ont étudié en séries continues les variations de la mamelle pendant la période gravide, cependant les faits suivants permettent d'affirmer qu'il existe chez tous les placentaires une phase de développement qui coïncide avec les premiers temps de la gestation.

Bizzozero et Vassale ont observé ce développement chez quelques animaux (*chat, chien, rat, cobaye*) et ils ont établi que l'accroissement du parenchyme glandulaire se faisait par une succession très rapide

de multiplications cellulaires. Ces auteurs donnent la description suivante (1885, p. 193), d'une coupe d'une mamelle de *chatte* gravide, dont le fœtus mesurait 15 millimètres (c'est-à-dire au début de la gestation): " les alvéoles sont encore assez rares et les lobules qu'ils constituent sont séparés par de larges bandes conjonctives. Dans le tissu interstitiel on voit un grand nombre de petits leucocytes mononucléaires comme on en observe dans la glande en lactation, on trouve en outre quelques grosses cellules polyédriques ou fusiformes surchargées de pigment jaune. Les conduits excréteurs de petit calibre et les alvéoles qui leur sont appendus comportent deux assises cellulaires. On n'y observe que de rares mitoses. Mais il existe certaines plages où l'on peut voir dans chaque alvéole une mitose. „ Cette description correspond au début de notre stade de lobulation ; les canaux excréteurs s'étirent, s'allongent et leurs dernières ramifications ne supportent que peu d'alvéoles sécrétrices.

La mamelle de la *cobaye*, d'après Steinhaus (1893), s'accroît durant la première moitié de la grossesse. On observe de nombreuses divisions cellulaires ; l'axe des divisions nucléaires est normal à la paroi alvéolaire et, après la division de la cellule mère, les deux cellules filles sont placées l'une à côté de l'autre. Ce mode de division a pour effet d'augmenter les dimensions des alvéoles qui existent déjà et d'en faire naître de nouveaux.

Une glande mammaire de *chienne* a été observée trente jours avant le part par Duclert (1893) : " les lobules sont déjà fort importants et constitués par de

nombreux acinis. Le tissu conjonctif interlobulaire est bien développé, mais entre les acinis il est réduit à quelques fibrilles et à quelques cellules. L'épithélium des alvéoles est toujours simple et formé par des cellules cylindriques surbaissées à protaplama clair. Les noyaux sont volumineux, riches en chromatine et parfois en division. Les figures mitotiques sont assez nombreuses et très belles, et, par suite de la multiplication cellulaire, de nouveaux acinis se forment et les anciens augmentent de dimensions. Les lumières alvéolaires ne sont pas encore très bien développées et contiennent un léger produit de sécrétion coloré en rouge par la safranine ou en jaune par l'acide picrique. Il est fréquent de rencontrer des globules gras dans le protoplasme des cellules épithéliales, mais ils n'existent pas dans la lumière des alvéoles, ni dans celle des canaux. Les leucocytes sont rares dans le tissu conjonctif, entre les cellules épithéliales et dans la lumière des culs-de-sac. „

La phase d'accroissement gravidique a été observée également sur la mamelle de la *vache* par Benda (1894) : les cellules des canaux excréteurs prolifèrent activement. Lors de la fin de cette phase, la couche externe devient discontinue et forme l'assise de cellules myo-épithéliales.

" Chez le *murin* (Brouha) (1905, *a*) les conduits galactophores, très simples avant la grossesse et logés exclusivement dans le derme cutané, prolifèrent activement, grâce à la multiplication mitosique de leurs cellules, pour donner naissance à une arborisation toujours croissante dont les branches envahissent peu à peu le

disque adipeux sous-jacent et transforment ce dernier en un disque glandulaire. Les premières branches de ramification s'engagent dans les septa les plus épais qui séparent les lobules adipeux ; leur structure rappelle celle des conduits galactophores dont elles naissent. Vient une deuxième phase caractérisée par la production des tubes glandulaires, très étroits, presque capillaires, qui s'engagent dans l'épaisseur même des lobules adipeux : ce sont les tubes sécréteurs. Dans une troisième phase ces tubes capillaires augmentent de calibre et leur épithélium prend l'aspect qui caractérise l'épithélium mammaire du nouveau-né humain. Au cours de la quatrième phase, tandis que ces tubes sécréteurs se multiplient rapidement, leur assise externe, dont les éléments ne sont vraisemblablement pas le siège d'une prolifération suffisamment active, devient discontinue et ses cellules s'allongent parallèlement à la surface du tube sécréteur..... Le stroma fait son apparition à la troisième phase. Les fibrilles forment à chaque tube épithélial une fine gaine conjonctive, contenant, çà et là, un noyau aplati. „

C. — Chez la Femme.

Les mamelles comportent chez les nulligestes quelques lobules plus développés à la périphérie qu'au centre (Langer) (1851). L'accroissement de la glande ne s'effectue réellement qu'au cours de la première grossesse.

L'aréole, durant cette période, peut acquérir un diamètre de 7 à 8 centimètres et prend, à partir du deuxième mois de la grossesse, une teinte de plus en plus foncée ;

tandis que cette aréole se boursoufle, il apparaît une aréole secondaire mouchetée. Le mamelon fait une saillie qui peut atteindre 2 centimètres et se pigmente comme l'aréole.

Au-dessous de la peau du mamelon se trouve une abondante masse fibro-adipeuse qui repose sur le grand pectoral et dans laquelle sont inclus les grains glandulaires: c'est le corps de la mamelle. Son poids s'accroît rapidement et le disque que cet organe constitue augmente de volume. Il a " terminé sa croissance vers la fin du troisième mois ou au commencement du quatrième mois de la grossesse. La sécrétion du colostrum apparaît alors ". (Prenant et Bouin, 1911).

Les tubes sécréteurs s'allongent et émettent de nombreux diverticules latéraux qui ne tardent pas à se couvrir d'acinis. C'est l'élément glandulaire qui apparaît et refoule l'élément fibreux. Il faut distinguer le mode suivant lequel les canaux excréteurs se comportent à la périphérie et au centre. Nous avons vu que chez la nulligeste il existait environ une vingtaine de lobes qui se dessinent avec netteté. Ces lobes ne sont constitués que par quelques lobules qui ne comportent que de rares acinis. Chaque acinus virginal devient le centre de formation d'un groupe d'acinis. Ces transformations débutent à la périphérie pour gagner progessivement le centre du parenchyme.

A la périphérie les canaux excréteurs principaux se divisent dichotomiquement et chacune de ces branches se termine par une sorte d'ombelle ; à toutes les digitations de l'ombelle sont appendus de nombreux groupes alvéolaires. Au centre les conduits galacto-

phores émettent sur tout leur parcours de fins rameaux qui donnent naissance à des petits lobules. (Langer) 1851), (Middendorp) (1887).

Au deuxième mois de la grossesse (Unger, 1898, *b*) les mamelles présentent de nombreuses modifications macroscopiques. Les alvéoles sont déjà assez nombreux et le tissu conjonctif encore abondant renferme de nombreux capillaires dilatés et des espaces lymphatiques; on y observe en outre des lymphocites et des mastzellen. Les alvéoles présentent des lumières nettes et se groupent par 15 ou 25 pour constituer un lobule. Les conduits lactifères sont vides, leur épithélium est cylindrique. Les éléments cellulaires des grains glandulaires sont surbaissés, et on peut distinguer : dans les plus volumineux, des noyaux ovoïdes à grand axe parallèle à la paroi ; dans les plus petits, des noyaux ronds placés à la partie apicale de la cellule. On observe de nombreuses mitoses, et il apparaît fort peu de sécrétion dans les lumières des organites sécréteurs.

Au début du troisième mois de la grossesse (Unger, 1898, *b*) le développement est, en général, beaucoup plus avancé; le conjonctif, refoulé par le parenchyme, diminue notablement d'importance, les lobules se rejoignent et de minces liserés conjonctifs les séparent. Les fibres du tissu interstitiel forment de petits faisceaux qui contournent chaque lobule et les alvéoles apparaissent comme suspendus aux mailles d'un réseau. Les alvéoles ont presque tous les mêmes dimensions; dans certains, moins volumineux, on observe des figures de division cellulaire; dans les autres, le développement semble être terminé et on observe

dans le cytoplasme, entre le noyau et la lumière alvéolaire, quelques vacuoles butyreuses.

Nous avons eu l'occasion d'examiner une glande mammaire *à la fin du troisième mois de la grossesse,* le nombre de lobes intéressés par les coupes devient très grand ; de grandes bandes conjonctives les individualisent nettement. Mais à l'intérieur d'un même lobe, les lobules sont entassés les uns à côté des autres et ne sont le plus souvent séparés que par quelques fibrilles conjonctives. Les lumières alvéolaires renferment un produit de sécrétion encore peu abondant où la méthode de fixation à l'acide osmique décèle des gouttelettes de graisse. Dans ce produit de sécrétion on observe de nombreux leucocytes mono- et polynucléaires et des boules chromatiques. Les cellules épithéliales sont basses, mal délimitées et renferment presque toutes une ou deux vésicules graisseuses. L'examen de quelques coupes ne nous a plus laissé voir de mitoses ; il semble d'autre part que tous les éléments glandulaires se mettent à sécréter.

Il existe donc chez la femme une phase manifeste d'accroissement glandulaire gravidique qui débute dès la fécondation. " Les seins deviennent gros, lourds, gonflés, tendus, quelquefois bosselés... Ces modifications extérieures révèlent le travail qui s'accomplit dans l'intimité de la glande, au niveau des grains glandulaires Ceux-ci se hérissent de végétations en culs-de-sac qui sont visibles à l'œil nu dès le troisième ou le quatrième mois de la grossesse et finissent par former de véritables grappes. „ (Marfan, 1903).

* * *

Les faits que nous venons d'exposer montrent d'une façon évidente que la phase de développement gravidique décrite chez la lapine se retrouve chez tous les autres placentaires. Tout le monde sait, à vrai dire, que la mamelle d'un placentaire gravide se développe et insister sur ce fait pourrait sembler inutile si nous n'avions voulu nettement montrer que la phase de développement gravidique est la première étape de l'évolution de cet organe pendant la gestation, étape nettement différenciable de la suivante. (*) Cette première phase gravidique a pour effet d'enrichir le matériel cellulaire de la mamelle qui va ultérieurement élaborer l'aliment nécessaire au nouveau-né. Tous les auteurs sont d'accord pour dire que l'accroissement est dû à l'abondance des processus mitotiques. La durée de cette phase correspond donc à la durée des divisions indirectes. Quelques auteurs Bizzozero et Vassale (1885), Duclert (1893), pensent que ces divisions cellulaires sont d'autant plus nombreuses qu'on approche du terme de la gravidité. Bizzozero et Vassale donnent comme exemple de ce fait les multiplications cellulaires qu'ils ont observées dans la mamelle d'une lapine, dont le fœtus mesurait 43 mm. Or, d'après la mensuration des fœtus que nous avons pu examiner, cette longueur nous indiquerait que la gestation était arrivée au quatorzième ou quinzième jour de son évolution, ce qui correspond à la fin de

(*) Nous verrons dans le chapitre physiologique qu'Ancel et Bouin (1911), ont pu provoquer expérimentalement la reproduction de cette phase de développement sans qu'elle soit suivie de la seconde phase ou phase glandulaire.

notre phase d'accroissement ; rien donc d'anormal à ce que l'on puisse encore trouver quelques divisions mitotiques.

En résumé :

1° Il existe chez tous les placentaires une phase de développement gravidique caractérisée par l'abondance des processus de cytodiérèse ;

2° Chez la lapine cette phase de développement occupe la première moitié de la gestation ;

3° Chez les autres placentaires la durée de cette phase nous est inconnue, il y a lieu de penser que les processus d'accroissement ne dépassent pas la première moitié de la gestation ;

4° Chez la femme il semble que cette phase occupe seulement le premier tiers de la gravidité.

§ 2. — Structure de la mamelle à la fin de la phase de développement gravidique.

La phase d'accroissement terminée, la glande mammaire est complètement développée. Elle vient d'acquérir tous les éléments cellulaires dont elle a besoin pour son fonctionnement normal.

La glande mammaire est formée d'un appareil sécréteur et d'un système excréteur ; mais ce qui caractérise cet organe à l'époque où nous l'étudions c'est *une congestion intense* et *une extrême abondance des acinis glandulaires ou alvéoles sécréteurs.*

A. — Alvéoles sécréteurs

Pour certains auteurs, l'épithélium alvéolaire est formé d'une seule assise cellulaire [Renaut (1897),

Szabo (1896), Kehrer (1871), etc.] ; pour quelques autres, il est constitué par deux assises (Kadkin, 1890). Cette discussion tombe d'elle-même quand on a suivi la formation des acinis. Benda (1894) *(chez la vache)*, Brouha (1905) *(chez le murin)* ont vu que les alvéoles n'étaient que des évaginations creuses provenant des canaux excréteurs. Ils conservent pendant un certain temps la même structure que ces derniers, c'est-à-dire qu'ils possèdent deux assises de cellules épithéliales ; mais bientôt le développement de l'assise interne l'emporte sur celui de l'assise externe. Cette dernière devient discontinue, ses éléments s'allongent et prennent des caractères particuliers, ce sont les cellules myo-épithéliales qui poursuivent au pourtour des acinis, l'assise externe continue des canaux excréteurs. Cette organisation cellulaire est effectuée à la fin de la phase de développement.

a) *Cellules épithéliales.* — La lumière alvéolaire est moyennement développée et ne renferme qu'un faible produit de sécrétion (Steinhaus, 1892). L'alvéole est tapissé d'une rangée unique de cellules qui en coupe donnent l'aspect optique de cellules cubiques ou cylindriques basses [Arnold (1905), Renaut (1897), Steinhaus (1892)] et vues par leur fond sont polyédriques. [Benda (1894), Brouha (1905)].

Ce sont en réalité des cellules prismatiques surbaissées. En général ces cellules sont toujours moins hautes que les cellules des canaux excréteurs. Ces éléments alvéolaires présentent des limites fort nettes, on a même décrit la formation d'épaississements linéaires, traduisant la présence d'un ciment inter-

cellulaire (Partsch, 1880); mais le plus souvent ces limites ne sont marquées que par une membrane nette mais excessivement ténue.

Le protoplasma est finement granuleux; sa texture serait réticulaire pour les uns (Rauber, 1879), lamellaire pour les autres (Bizzozero et Vassale, 1885). Ce protoplasme est peu abondant par suite du grand volume occupé par le noyau ; il renferme de nombreuses granulations fuchsinophiles qui dessinent une couronne autour du noyau ; ces grains sont mis en évidence par la méthode d'Altmann [Steinhaus (1893), Duclert (1893)].

Le noyau est fusiforme ou sphérique (Szabo, 1890), mais le plus souvent ovoïde (Limon, 1902), il renferme de nombreux filaments chromatiques et des grains de dimensions et de formes irrégulières. La chromatine est répartie dans toute l'aire nucléaire et ceci permet de distinguer les cellules au repos des cellules en activité fonctionnelle. Dans ces dernières la chromatine se rassemble au pourtour de la membrane nucléaire (Szabo, 1890).

b) *Membrane propre.* — La paroi alvéolaire est limitée extérieurement par une membrane.

La membrane propre des alvéoles glandulaires a été observée par de nombreux auteurs, mais sa structure a été l'objet de nombreuses controverses. Furstenberg (1869) la considère comme une lamelle amorphe sans structure. Langer (1871) compare les éléments de cette membrane à ceux que Boll a vu au pourtour des parois des glandes lacrymales et salivaires. Langerhans (1873) ne les voit que d'une façon incons-

tante. Pour Winckler (1877) la membrane est une mince couche pellucide en rapport avec les prolongements des cellules du tissu conjonctif voisin. Kolessnikow (1877) la considère comme une membrane compacte renfermant un réseau de cellules plates anastomosées; les cellules étoilées ne représentent que des épaississements de la membrane; Wendt (1877) décrit une membrane lamellaire sans structure, les cellules que l'on a pu y voir sont des artifices de préparation; Rauber (1879) croit voir sur les deux faces de cette membrane des séries de noyaux qui constitueraient deux réseaux anastomosés; Jakowski (1880) pense que chaque lamelle est formée d'un réseau de cellules plates anastomosées; Moullin (1881) donne une description de cette membrane à peu près semblable; Heidenhain (1883) admet que la membrane est formée de cellules plates circonscrivant avec leurs prolongements de petites logettes où viennent se nicher les alvéoles. Deux théories subsistent actuellement : les défenseurs de la première [Lacroix (1894), Renaut (1897)] pensent qu'elle est formée d'une vitrée mince, continue et sans structure; les partisans de la seconde [Sticker (1891), Brouha (1905)] estiment que la membrane propre des tubes glandulaires n'a pas une structure autonome et qu'elle n'est en réalité formée que par une gaine de fines fibrilles conjonctives renfermant des noyaux aplatis.

c) *Cellules en panier, ou cellules myo-épithéliales.* — On observe, accolés à la face interne de la membrane propre et disséminés entre les pieds des cellules glandulaires, des éléments allongés, stellaires.

Henle (1839), Langer (1851) signalent ces éléments. Langhans (1873) décrit le premier des cellules fusiformes ou étoilées adhérant à la face interne de la membrane propre et qui entourent l'épithélium de leurs prolongements formés de fines fibrilles. Cet auteur les considère comme des fibres musculaires lisses, mais leurs transformations dans certains cas pathologiques lui font dire, ainsi qu'à Dreyfus (1888), qu'elles sont d'origine conjonctive.

Benda (1902) montra que ces éléments ont la valeur des cellules musculaires lisses décrites par Kœllicker (1882) dans les glandes sudoripares; mais il montre nettement que ces cellules sont d'origine épithéliale. Lacroix (1894) trouve, sur des coupes épaisses, l'existence, en dedans de la membrane vitrée qui limite l'acinus, de cellules plates, ramifiées, anastomosées les unes avec les autres et constituant un réseau à mailles circulaires. Ce réseau épouse les courbures de la paroi de l'alvéole, mais reste cependant parfaitement distinct de la membrane.

Ces éléments ont été décrits depuis par tous les auteurs, [Michaelis (1898), Arnold (1905), Eggeling (1901), Bresslau (1911) Brouha (1905)]. Berktau (1907), qui a repris l'étude de cette question, décrit au pourtour des alvéoles des éléments étoilés, analogues aux cellules en panier de Boll, pourvus de longs prolongements anastomosés, alors que les éléments analogues qui se trouvent au niveau des conduits galactophores ont une disposition longitudinale et affectent les formes de fuseaux. Ces cellules renferment un noyau allongé en bâtonnet et leur zone la plus

externe est striée dans une direction parallèle à la courbure de l'alvéole. Leur origine et leur structure leur ont fait donner le nom de cellules myo-épithéliales. Benda, Unna leur attribuent des propriétés physiologiques dans le mécanisme de l'excrétion des produits sécrétés par les cellules épithéliales de l'alvéole.

B. — Voies excrétrices.

Les voies excrétrices forment un système canaliculaire composé de trois ordres d'embranchements. On distingue des canaux lobulaires ou interalvéolaires, des canaux interlobulaires, des canaux lobaires appelés encore canaux collecteurs ou conduits galactophores.

a) *Canaux intralobulaires.* — Les voies excrétrices primitives sont de calibre relativement restreint. Un canal intralobulaire a cependant des dimensions un peu plus grandes que celles de chacun des grains glandulaires qui lui sont appendus. La transition entre l'acinus et sa voie excrétrice se fait brusquement, et ce fait est dû a trois ordres de facteurs :

α) La membrane propre est plus dense (Renaut, 1897) ;

β) Les cellules de l'assise externe deviennent plus volumineuses, forment une couche continue [Benda (1894), Brouha (1905)] ; « leurs noyaux fortement colorés dessinent en coupe transversale comme un rang de perles à la face profonde de l'épithélium. » (Renaut). Ces cellules continuent l'assise des cellules myo-épithéliales périacineuses, mais la direction de leurs mailles est parallèle à l'axe du conduit.

Unna, Benda, Lacroix, Berktau ont montré le rôle qu'elles jouent dans le mécanisme de l'expression hors des conduits excréteurs de la sécrétion lactée. γ) Les cellules de l'assise interne sont de hautes cellules prismatiques, elles renferment des noyaux clairs, volumineux, ovoïdes, dont le grand axe et perpendiculaire à la lumière ; le protoplasme ne renferme aucun grain de sécrétion. La membrane qui les délimite est nette et ne présente aucun épaississement du côté de la lumière canaliculaire.

La lumière de ces petits canaux est légèrement plus dilatée que celle des alvéoles. Ces canaux sont courts et grêles, ce sont les digitations des ombelles décrites par Langer, leur réunion constitue un canal interlobulaire.

b) *Canaux interlobulaires.* — Ces canaux ont une lumière plus vaste et pédiculisent chaque lobule de la glande mammaire, ils sont plissés longitudinalement ou obliquement et ne présentent plus à la section une image circulaire (Renaut). Leur structure est analogue à celle des précédents.

c) *Conduits galactophores.* — Les divers canaux interlobulaires provenant d'un même lobe se fusionnent en un tronc volumineux : le conduit galactophore. Ses dimensions sont considérables et vers la portion distale il se dilate en une vaste ampoule ou sinus lactifère. (*). Cette ampoule est sacciforme et se ter-

(*) Ces ampoules ou sinus s'observent chez la *jument* (Leisering) (1865) et chez la *lapine* (Astley Cooper) (1845), elles sont à peine marquées chez le *chat* et le *chien* [Rudolphi (1831), Astley Cooper] et n'existent pas chez les *Marsouins* (Astley Cooper).

mine par un petit conduit court qui débouche au niveau du mamelon et dont l'ouverture constitue le pore galactophore. La structure de ces conduits galactophores est, sauf quelques détails, en tout point semblable à celle des autres voies excrétrices de moindre calibre. La membrane propre est doublée d'un tissu fibreux épais, dense, qui provoque la formation de replis longitudinaux qui traduisent leur présence par l'apparition dans la lumière de nombreuses crêtes. (Renaut). Les cellules myo-épithéliales sont très nettement visibles et sont disposées en un réseau à mailles très serrées. Leurs noyaux se trouvent aux points nodaux de cette trame ; ils sont placés à sa surface interne et se présentent sous forme d'ovoïdes à grand axe parallèle à celui du conduit excréteur. Le protoplasme est strié et sur des coupes obliques il est représenté par de petits bâtonnets. L'épithélium est prismatique, haut et ne renferme jamais de grains de graisse.

Au niveau du pore galactophore, la transition entre l'épithélium prismatique du système excréteur mammaire et l'épithélium pavimenteux du revêtement cutané se fait progressivement.

C. — Tissu conjonctif glandulaire. — Vaisseaux et Nerfs

a) *Stroma conjonctif.* — Le parenchyme glandulaire, lors de son processus de développement, refoule le conjonctif à mailles larges qui l'entoure ; il se forme ainsi une zone périglandulaire dense qui se distingue fort nettement du conjonctif lâche environnant. Les fibres de cette zone périglandulaire sont serrées, abondan-

tes, étroitement imbriquées. Les cellules fixes sont nombreuses, les leucocytes abondent ainsi que les mastzellen. Ce stroma périglandulaire dessine avec netteté par la direction de ses fibres et les incisures qu'il présente le contour des lobes mammaires. D'innombrables fibres disposés en arceaux découpent l'aire d'un lobe en loges où se nichent les lobules; certaines de ces dernières divisent ces loges en logettes secondaires comblées par les grains glandulaires (Bierich) (1900).

Le tissu conjonctif forme une vaste trame qui réunit et délimite les lobes mammaires et remplit entre eux les cloisons interlobaires et les espaces interlobulaires. Les cloisons interlobaires ont l'apparence de larges bandes qui se ramifient en de petites bandelettes interlobulaires. Ces dernières donnent naissance aux septa interalvéolaires. Le tissu conjonctif fibrillaire ou trame intralobulaire de la glande mammaire se traduit par un ensemble de fibrilles très fines qui épousent les courbures des alvéoles ; aux carrefours interlobulaires elles s'entrecroisent et s'anastomosent en tous sens, enlaçant étroitement dans leurs mailles les vaisseaux capillaires. La trame connective se resserre et devient plus large au niveau des pédicules lobaires, elle constitue dès lors la gaine fibreuse des conduits galactophores (*).

(*) Il existe chez certains placentaires des fibrilles musculaires lisses qui entourent longitudinalement les canaux galactophores. Ces fibres arrivés à la région sous-aréolaire sont disposées en une nappe continue qui représente le muscle sous-aréolaire.

b) *Vaisseaux sanguins.* — Les rameaux artériels glandulaires se ramifient dans les bandes interlobaires, puis dans les cloisons conjonctives interlobulaires, ils se résolvent en un réseau capillaire périacineux à mailles lâches qui se reconstitue en veinules efférentes. Ces capillaires sont très dilatés et forment un vaste champ sanguin autour des grains glandulaires. Les rameaux artériels des canaux excréteurs les suivent longitudinalement et l'on peut observer jusqu'à huit rameaux sanguins parallèles à l'axe des conduits galactophores (Piet, 1904); ils jettent sur ces conduits de nombreuses collatérales à trajet transversal. Ce système sanguin est en tous points comparable à celui des glandes en grappe. (Renaut).

c) *Vaisseaux lymphatiques.* — L'origine des lymphatiques glandulaires a fait l'objet de *deux théories.* Pour les premiers, l'origine est périacineuse [Waldeyer, (1889), Kolessnikow (1877), Creighton (1878), Sorgius (1880)]. Les grains glandulaires seraient entourés par des espaces lymphatiques. Pour les seconds, l'origine est périlobulaire, on ne rencontrerait en aucun cas d'espaces lymphatiques en contact direct avec les éléments glandulaires [Coyne (1874 et 1880), Sticker (1899].

Regaud (1894) a montré que les espaces ou sacs lymphatiques sont volumineux au point d'entourer partiellement plusieurs lobules. Les canaux sont interlobulaires et ont la valeur de capillaires lymphatiques sans paroi propre différenciée, ni valvules. Le système lymphatique est donc extralobulaire et n'entre jamais en contact direct avec les acinis. A la suite de recherches plus récentes, Regaud (1900) a observé suivant les

espèces, de nombreuses variations dans la richesse des voies lymphatiques, mais dans aucune espèce il n'existe de lymphatiques intralobulaires, le système des voies lymphatiques est toujours extralobulaire.

Stiles (1892) a décrit des lymphatiques périvasculaires et péricanaliculaires. Ces derniers représentent un réseau anastomotique entre les capillaires lymphatiques glandulaires et ceux du mamelon. (Regaud).

d) *Nerfs.* — Winckler (1877) a étudié le premier les nerfs de la mamelle et n'a jamais vu de rameaux glandulaires. Par contre, il observe des rameaux vasculaires vaso-moteurs qui renferment des fibres sympathiques venant des rami communicantes. Ces nerfs vaso-moteurs ont été signalés également par Luschka (1852). Ils accompagnent les artères.

Arnstein (1897) décrit des rameaux glandulaires analogues à ceux des glandes sudoripares. Brun (1900), observe le développement de ces fibres lors du développement gravidique chez des rates blanches. Dmitrijewsky (1894) voit des fibres amyéliniques arriver à la face externe de la membrane propre où elles s'épanouissent en un réseau péracineux ou épilemmal : il est constitué par des fibres très fines, plus ou moins flexueuses ou variqueuses. Du réseau épilemmal partent des fibres plus fines qui pénètrent la membrane propre et vont constituer, à sa surface interne, un second réseau ou réseau hypolemmal. Ce réseau, sur les mailles duquel se voient de nombreux renflements en bouton, se dispose, en partie à la base des cellules glandulaires (réseau sous-cellulaire), en en partie entre les cellules (réseau intercellulaire).

Tricomi Allegra (1903) croit avoir vu des fibrilles d'une délicatesse extrême pénétrer dans l'épaisseur même de la cellule et y former là, en plein protoplasme, un dernier réseau, le réseau intracellulaire.

* * *

Deux faits principaux caractérisent la structure de de la mamelle à la fin de ce développement :

1° L'établissement du système excréteur qui forme une vaste arborisation couverte d'une extrême abondance d'acinis sécréteurs ;

2° La congestion intense du parenchyme due à la présence de capillaires très dilatés.

En résumé, la première phase gravidique est une phase cinétique qui dure pendant la première moitié de la gestation chez la lapine, le premier tiers de la gravidité chez la femme ; elle a pour résultat d'amener la glande mammaire à son complet développement. Les éléments cellulaires, à la fin de cette période, ébauchent quelques processus sécrétoires peu accentués ; en réalité, ils ne sécrètent pas encore, mais ils ne se multiplient plus.

II. — PHASE GRANDULAIRE GRAVIDIQUE

Langer (1851), Jakowski (1880), Steinhaus (1893), Szabo (1896) et d'autres encore avaient montré qu'à partir d'une certaine époque de la grossesse, les cellules épithéliales renferment de petites vésicules graisseuses, traduisant ainsi le début de l'activité sécrétoire de la mamelle. Mais ces auteurs n'ont point vu que cette sécrétion apparaît lorsque la phase d'accroissement est terminée et constitue ainsi une seconde

phase nettement distincte de la première. Dans ce second paragraphe nous étudierons tout d'abord l'apparition et l'évolution de cette phase glandulaire, puis nous examinerons très rapidement la nature du produit de la sécrétion mammaire pendant cette seconde phase gravidique.

§ 1. — Étude descriptive de la phase glandulaire gravidique

Nous avons étudié cette phase chez la lapine, nous la décrirons donc tout d'abord chez cet animal ; nous verrons ensuite que chez les autres placentaires et chez la femme des faits analogues peuvent être mis en parallèle avec ceux que nous avons observés.

A. — Chez la lapine

Un acinus ayant atteint son parfait développement manifeste une certaine activité fonctionnelle. C'est là un fait constant dans toute l'évolution de la mamelle, mais nous insistons sur ce point que ce n'est là qu'une ébauche sécrétoire.

Une cellule épithéliale définitivement constituée, ne subissant plus de divisions mitotiques, commence à élaborer faiblement les produits qu'elle doit fabriquer ultérieurement avec une extrême abondance et une très grande rapidité. L'hyperhémie, qui se manifeste à ce moment, permet aux cellules glandulaires de trouver les éléments nutritifs nécessaires à leur métabolisme. Ce processus sécrétoire s'étend à toute la glande mammaire *16 jours après le coït*. Les alvéoles

augmentent de volume par suite de l'excrétion de l'élaboration glandulaire dans leur lumière.

L'aspect macroscopique d'une glande ne varie pas jusqu'aux environs du 19e jour qui suit l'accouplement. Si on examine au microscope une glande mammaire *19 jours après le coït*, on remarque une disposition du parenchyme glandulaire et du stroma conjonctif semblable à celle décrite au 16e jour. Les lumières acineuses sont cependant plus volumineuses, leur moyen diamètre mesure 19 μ et le nombre des acinis est de 17 dans l'aire conventionnelle (fig. 36, Pl. VIII).

Tous les alvéoles sont remplis de gouttelettes graisseuses; au milieu du produit de sécrétion apparaissent de petits amas mûriformes qui représentent des sphérules chromatiques en voie de désintégration; dans une lumière même on aperçoit un noyau expulsé en même temps que l'élaboration cytoplasmique (fig. 36, P. VIII).

Les canaux lobulaires renferment au centre de leur lumière un plasma granuleux et à la périphérie quelques fines granulations (fig. 17. Pl. IV).

L'aspect macroscopique des glandes mammaires ne tarde pas à changer. Sur une vue à plat, d'une glande mammaire de lapine, *19 jours et 5 heures après l'accouplement*, on observe de ci de là quelques îlots blanchâtres. Les uns, gros comme des têtes d'épingle, représentent des acinis distendus par une abondante sécrétion; les autres de la grosseur d'un pois, montrent que le processus de sécrétion s'est étendu à tout un lobule et même à un lobe. Ces nodules ont une coloration jaunâtre, crémeuse, qui tranche sur le

parenchyme environnant resté gris rosé. De ces îlots partent des canaux excréteurs dilatés qui forment de longues traînées blanchâtres. Dix-neuf jours et cinq heures après le coït, deux aspects différents des coupes peuvent s'observer. Les coupes pratiquées dans le parenchyme glandulaire en dehors des îlots blanchâtres, donnent le même aspect que celui de la glande examinée quelques heures auparavant ; on ne note qu'une ébauche d'activité. Les sections faites dans les îlots montrent que les alvéoles qui les constituent se mettent subitement à sécréter abondamment. Les lumières des acinis se distendent aux dépens du conjonctif interlobulaire qui s'amincit (fig. 18, Pl. V).

Les cellules présentent très manifestement des caractères de grande activité ; les noyaux sont refoulés vers la partie basale, deviennent plus nombreux et plus petits par suite de processus amitotiques très nets. Les limites cellulaires s'effacent et en particulier celle qui circonscrit la lumière de l'alvéole ; les cellules qui se terminaient par une sorte de dôme proéminent dans la cavité acineuse prennent une forme de calice par suite de la mise en liberté des vacuoles graisseuses (fig. 31, Pl. VII).

Les caractères de l'excréta montrent bien que, jusqu'à ce moment, la glande n'avait fait qu'élaborer un produit imparfait. Lors de l'incitation sécrétoire que la glande reçoit, elle excrète ce qu'elle avait élaboré, et l'on voit dans les lumières glandulaires un très abondant plasma granuleux au pourtour duquel on peut signaler quelques vésicules butyreuses, encore incluses, pour la plupart, dans la partie apicale des cellules

glandulaires. Dans les stades suivants le produit excrété va prendre un caractère plus homogène par suite d'une répartition plus égale des globules graisseux dans le plasma.

La formation des îlots blanchâtres se poursuit dès lors très rapidement. *Au vingt-deuxième jour qui suit l'accouplement* toute la paroi abdominale, la majeure partie du thorax, sont recouvertes par les mamelles qui ne forment plus qu'une immense plage compacte, jaunâtre, mesurant 4 à 5 millimètres d'épaisseur. Toutes les masses sont devenues confluentes et ne laissent plus apparaître, à l'œil nu, aucune cloison conjonctive. L'examen microscopique seul permet, à ce moment, de suivre les transformations glandulaires. Toutes les coupes présentent des aspects analogues à ceux décrits pour les coupes des îlots des mamelles du dix-neuvième jour de la grossesse (fig. 19, Pl. V). L'épithélium s'aplatit par suite de la replétion des cavités glandulaires. Les noyaux des cellules épithéliales sont petits, ovalaires, à grand axe dirigé tangentiellement à la lumière. Le nombre moyen des acinis dans l'aire conventionnelle est de 11,7, et le moyen diamètre mesure 31 μ 6. L'assise externe ne se révèle plus qu'à un fort grossissement par la présence, au pourtour, des alvéoles, des sections de noyaux allongés.

Le conjonctif interlobulaire est très réduit et les bandes interlobaires s'amincissent. Les éléments cellulaires du conjonctif sont en nombre normal et on y observe des leucocytes en assez grand nombre.

Au vingt-cinquième jour de la gestation les lumières ont un diamètre moyen qui atteint 39 μ 6 et le nombre

des acinis dans l'aire conventionnelle tombe à 8,5 (fig. 20, Pl. V).

L'activité sécrétoire des cellules épithéliales est alors manifeste. Dans une cellule on peut observer deux et même trois noyaux ; la partie apicale renferme une ou deux grosses sphérules butyreuses qui sont en contact avec les vésicules déjà expulsées dans la lumière (fig. 33, Pl. VII).

Contrairement à l'opinion de Brocha (1905), on ne voit plus de mitoses, par contre, on observe de nombreuses bipartitions nucléaires jouant un rôle actif dans la physiologie de la sécrétion.

Quelques amas chromatiques en voie de dégénérescence s'observent durant toute cette phase glandulaire (fig. 33, Pl. VII) dans la lumière glandulaire ; mais nous n'avons vu aucun corpusule de Donné. La graisse s'accumule dans les alvéoles et dans les voies excrétrices et donne naissance à des vésicules de plus en plus volumineuses, plongées dans un plasma granuleux. La sécrétion a alors un aspect homogène par suite d'une égale répartition des globules dans toute la masse plasmatique.

Les processus de sécrétion deviennent si intense que le calibre des lumières glandulaires atteint des proportions énormes.

Au vingt- huitième jour de la gestation on peut compter une moyenne de 5 acinis dans l'aire conventionnelle, leur diamètre moyen mesure 85 μ 2 (fig. 21, Pl. V, et fig. 34, Pl. VII). Le conjonctif est réduit à de petits liserés interlobaires et les acinis ne sont séparés que par une mince lamelle conjonctive (fig. 39, Pl. IX).

L'épithélium est lui même fort bas, ayant des dimensions très faibles, les noyaux sont petits et leur coupe offre l'apparence d'une ellipse allongée ; le cytoplasme ne dépasse pas en hauteur le petit axe du noyau ; dans son aire on voit des gouttelettes de graisse qui refoulent le noyau et lui font quelquefois prendre l'aspect d'un croissant. Les noyaux de l'assise externe sont très éloignés les uns des autres et ont un aspect triangulaire (fig. 39, Pl. IX).

Le jour de la mise bas, quelques heures avant le terme de la gestation, les dimensions alvéolaires ont encore augmenté. Le nombre des acinis, comptés dans l'aire choisie pour unité, est de 3,4 et leur moyen diamètre a une longueur de 90 μ 2 (fig. 35, Pl. VII).

Les épithéliums de deux acinis voisins semblent accolés l'un à l'autre ; en réalité une lamelle de fibrilles conjonctives les sépare. Cet aspect est comparable à celui décrit chez d'autres animaux : " Les alvéoles sont fortement dilatés et reproduisent l'image qu'on a souvent comparée à celle du tissu pulmonaire surdistendu. Nous appellerons ces alvéoles : alvéoles surdistendus. L'assise épithéliale qui les délimite ressemble à un véritable endothélium et la paroi qui sépare deux cavités voisines n'est souvent formée que par l'adossement de deux couches très minces entre lesquelles on distingue avec peine une traînée conjonctive extrêmement fine. „ (Brouha, 1905, *a*).

Aux carrefours formés par la rencontre de plusieurs acinis, on voit dans le tissu conjonctif compact des capillaires énormes, qui envoient de fines branches dans les septa interacineux. Les lobes sont séparés par

une étroite bandelette conjonctive où courent des rameaux vasculaires (fig. 22, Pl. V).

Les canaux excréteurs sont eux aussi très dilatés par l'accumulation des produits sécrétés, mais leur épithélium ne présente aucune manifestation sécrétoire.

La mamelle présente à la fin de ce stade glandulaire gravidique une activité intense. Elle renferme une quantité abondante de graisse, qui se présente sous la forme de gouttelettes dont le volume est souvent considérable (fig. 35, Pl. VII).

A la fin de la période gravidique, les mamelons ont pris la forme de cones allongés dont le diamètre peut varier de 0 cm. 5 à 1 centimètre et une base d'implantation dont le diamètre mesure 0 centimètre 5 environ.

Cette phase glandulaire gravidique se caractérise du côté des organes génitaux par la présence de l'utérus gravide. D'autre part les ovaires augmentent de volume, la glande interstitielle y est plus abondante et quelques follicules de de Graaf terminent leur phase d'accroissement. Si bien qu'à la mise bas, ces ovules sont prêts à entrer dans leur phase de maturation, ce qui correspond à une nouvelle phase de rut. Pour étudier un cycle net, nous avons fait en sorte que les lapines dont nous étudions les mamelles aient été tenues éloignées du mâle, afin qu'une autre période gravidique ne vienne pas compliquer la succession de nos étapes.

B. — Chez les autres animaux placentaires

Cette phase glandulaire gravidique a été observée chez la plupart des placentaires. Chez les animaux do-

mestiques, et surtout chez la *vache*, on désigne cette sécrétion sous le nom de mouille.

" La *brebis*, d'après Duclert (1893), présente déjà, un mois avant l'agnelage, un pis volumineux. Si on exprime un des mamelons on fait sortir un liquide hyalin et tellement visqueux qu'il ne s'écoule pas si on retourne le vase dans lequel il est contenu. A ce moment, aucun élément morphologique n'est encore visible dans ce liquide, mais il est coagulable par les acides forts et la chaleur, ce qui indique qu'il contient beaucoup de matières albuminoïdes. Ultérieurement sa coloration se fonce, les éléments morphologiques apparaissent et bientôt le colostrum est entièrement constitué. "

Chez la *jument*, d'après des éleveurs, il s'écoule quelquefois spontanément du mamelon un liquide séreux, filant. Ce fait est observé souvent deux mois avant le terme de la gestation.

Chez la *vache*, d'après Duclert (1893) et Cornevin (1891) le colostrum apparaît extérieurement deux à trois semaines avant la parturition. Ce colostrum s'accumule dans les sinus galactophores et parfois en telle abondance qu'il sourd au niveau des pores galactophores. " Il s'écoule lentement à l'extérieur, son eau s'évapore et ses matières sèches forment une petite perle adhérente à l'extrémité du mamelon (Duclert).

Steinhaus (1893) décrit, dès la seconde moitié de la gestation, des phénomènes de sécrétion mammaire chez le *cobaye*. Il observe la transformation des grains sphériques qui sont disséminés dans le cytoplasme de la cellule au repos en grains ovoïdes, puis en filaments

spirochétiformes. De plus, les vésicules adipeuses font leur apparition à la partie apicale de l'élément épithélial.

Chez le *murin*, d'après Brouha (1905), les cellules sécrétoires commencent à manifester leur activité sécrétoire spécifique en élaborant de la graisse dès que la phase d'accroissement est terminée. Cette activité se traduit par la présence de gouttelettes de graisse qui occupent l'extrémité libre de la cellule qu'elles renflent en coupole. Brouha signale des phénomènes dégénératifs en certains endroits de l'épithélium alvéolaire. La lumière des tubes sécréteurs contient des produits de sécrétion et des leucocytes, en particulier des leucocytes éosinophiles.

C. — Chez la Femme

Les acinis présentent durant cette seconde partie de la grossesse quelques particularités, signes manifestes d'une élaboration glandulaire.

A la fin du troisième mois de la grossesse la mamelle semble arrivée au terme de sa phase de développement ; il apparaît même quelques manifestations sécrétoires qui se traduisent par la présence de vésicules graisseuses à la partie apicale des cellules. Le produit d'élaboration ne tarde pas a être rejeté dans la lumière alvéolaire. Le début de la sécrétion mammaire s'observe généralement depuis le quatrième ou cinquième mois de la grossesse (Lourié, 1901).

Unger (1898, *b*) a étudié des coupes de mamelles de femmes mortes *au quatrième mois de la grossesse*, mais

il ne donne aucun renseignement sur l'épithélium alvéolaire.

Au cinquième mois de la grossesse, d'après Langer (1851), la glande présente son plein développement, les acinis sont fort nombreux et renferment dans leur lumière des gouttelettes graisseuses. Les alvéoles ne sont pourtant pas encore remplis par les sphérules de graisse qui sont plongées dans un plasma séreux, jaunâtre, très fluide. Au fur et à mesure que la grossesse avance ce plasma se fonce et le nombre des globules de graisse augmente.

Au septième mois de la grossesse, Langer (1851) montre les alvéoles distendus par une abondante sécrétion. Cet auteur n'a pas observé de corpuscules de colostrum.

A la fin de la grossesse, d'après Brouha (1905), les processus sécrétoires sont très actifs. Cependant la mamelle de la femme ne renferme jamais une aussi grande quantité de graisse que celle de la lapine. Des gouttelettes sont libres dans la lumière glandulaire ou siègent à l'extrémité libre de la cellule. Des phénomènes dégénératifs frappent certaines cellules et leurs noyaux. Certaines dégénèrent et leurs noyaux se fragmentent en boules chromophiles.

Si ces quelques descriptions permettent d'affirmer l'existence chez la femme d'une phase glandulaire gravidique, elles ne précisent point à quelle époque de la grossesse la sécrétion gravidique fait son apparition. Les considérations cliniques suivantes laissent penser que la phase glandulaire débute au quatrième mois de la grossesse.

Les phénomènes de la montée du lait s'observent en général du deuxième au quatrième jour après l'accouchement. Ils surviennent aussi quand l'enfant meurt à une époque avancée de la grossesse et se renouvellent après l'expulsion du fœtus. [Charpentier (1883), Tarnier et Chantreuil (1881)]. " S'il s'agit d'un avortement ovulaire, c'est-à-dire survenant dans les vingt premiers jours de la grossesse, il n'y a pas trace de montée laiteuse. Si c'est un avortement embryonnaire, autrement dit des trois premiers mois, on peut observer un léger écoulement de lait. Dans l'avortement fœtal et l'accouchement prématuré, les choses se passent à peu près de la même façon que dans l'accouchement à terme „. (Calvet, 1875).

* * *

Il résulte des faits étudiés dans ce paragraphe *qu'à la phase de développement gravidique succède chez tous les placentaires une phase de sécrétion gravidique.* Nous allons maintenant étudier la nature de cette sécrétion.

§ 2. — Etude de la sécrétion glandulaire gravidique.

La sécrétion gravidique a reçu diverses dénominations : chez quelques animaux domestiques, et en particulier chez la vache, comme nous l'avons vu, on la désigne sous le nom de *mouille ;* chez la femme, et en général chez tous les animaux, on l'appelle *colostrum.*

Cette sécrétion a des propriétés physiques, chimiques, microscopiques et biologiques spéciales. Les propriétés physico-chimiques du colostrum, variables avec

les espèces et les époques où on les examine, les propriétés biologiques (présence d'anticorps, etc.) étudiées par de nombreux auteurs [Bab (1904), Popper (1904), Bauer (1909), Sassenhagen (1909), etc.], malgré tout l'intérêt que leur connaissance présente, ne sauraient être envisagées dans le cadre de ce travail.

Notre intention est d'examiner uniquement les caractères microscopiques du colostrum et de passer en revue très rapidement les diverses théories émises sur l'origine des éléments figurés qu'il renferme.

La sécrétion colostrale débute, nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, dès que la mamelle a atteint son complet développement, et elle se poursuit pendant les premiers jours qui suivent la parturition. Certains auteurs [Dogiel (1889), Lourié (1901)] ont distingué le colostrum de la grossesse de celui des premiers jours qui viennent après son terme. Nous examinerons ces deux variétés de sécrétion, la seconde n'étant en réalité qu'un stade intermédiaire entre la sécrétion colostrale gravidique et le lait normal.

A. — Nature des éléments de la sécrétion colostrale

Le colostrum, examiné au microscope, montre la présence d'éléments figurés particuliers et de vésicules de graisse. Parmi les éléments figurés on distingue des corps granuleux ou corpuscules du colostrum, des leucocytes et des corps en croissant.

a) *Graisse.* — La graisse apparaît sous forme de gouttelettes analogues à celles du lait normal, mais qui le plus souvent offrent des dimensions plus

petites ; dans certains cas — chez la lapine par exemple — l'agglutination de ces petites vésicules butyreuses peut donner lieu à la formation de globules très volumineux.

b) *Corps granuleux ou corpuscules du colostrum.* — La sécrétion colostrale est caractérisée par la présence d'éléments particuliers d'aspects mûriformes et que l'on ne rencontre pas dans le lait normal. Donné (1837) a signalé le premier l'existence de ces corps et les a appelés *corps granuleux*. Ils sont petits ou gros, peu transparents, jaunâtres, granuleux et ne représenteraient qu'une agglomération de gouttelettes graisseuses. Henle (1839) retrouve ces éléments et les appelle *corpuscules du colostrum*. Il les considère comme des granulations constituées d'une substance amorphe et dépourvue de membrane.

Ces éléments ont été étudiés par Reinhardt (1847), qui en décrit trois variétés : les premiers, très petits, ont un diamètre mesurant 3 à 6 , ils sont clairs, granuleux et ne renferment pas de noyau ; les seconds sont plus gros, sphériques, possèdent une membrane, un noyau et leur protaplasme renferme de fins globules doués de mouvements rapides ; les derniers, très volumineux, peuvent atteindre 25 μ de diamètre, et sont formés par la réunion de globules sombres, ils ont quelquefois une membrane et un noyau. Ce sont, pense cet auteur, des cellules épithéliales à divers stades d'un processus de dégénérescence.

Dès lors, un grand nombre d'auteurs étudient ces éléments ; deux théories tendent à en expliquer la nature :

α) Les uns, avec Reinhardt, les considèrent comme des éléments cellulaires modifiés, soit épithéliaux [Will (1850), Van Bueren (1849), Krause (1850), Langer (1851), Kœlliker (1867), Kehrer (1877), Buchholtz (1877), Heidenhain (1886), De Sinéty (1884), Stœhr (1887)]; soit leucocytaires chargés de granulations spéciales [Winkler (1877), Rauber (1879), Stricker (1886), Czerny (1890), Unger (1898), Arnold (1905)];

β) Les autres estiment que ce ne sont pas des éléments cellulaires et leurs descriptions se rapprochent de celles de Henle; les corpuscules du colostrum [Duclert (1893), Lacroix (*)], petits et gros — les derniers n'étant dus qu'à la confluence des premiers — sont constitués par une substance colloïde, pouvant lors de leur formation enrober mécaniquement des globules de graisse. Ces derniers auteurs n'ont vu aux corpuscules du colostrum ni noyau, ni membrane.

Lourié (1901) a repris l'étude de ces corps granuleux. Ces éléments seraient " des cellules mûriformes à protaplasma granuleux, d'un diamètre variant de 9 μ à 40 μ. Leur protaplasma est abondant, granuleux et criblé de vacuoles, qui étaient remplies par la graisse avant l'action de l'alcool-éther..... Chaque corpuscule du colostrum de la femme possède un noyau, quelquefois deux, exceptionnellement trois. Le noyau se colore par des matières colorantes basiques, il occupe soit le centre de la cellule, soit la périphérie. Tantôt il est sphérique et bien conservé, d'autres fois il est

(*) Cité d'après Renaut et Regaud. Traité d'histologie pratique (1897).

déprimé sur un point de sa circonférence par des gouttelettes de graisse et, suivant que cette dépression est plus ou moins prononcée, on peut observer les différentes formes suivantes du noyau : noyau avec légère encoche, noyau en croissant ou en demi-lune (coiffe de Czerny)... ou encore les globules de graisse envahissent le centre du noyau en même temps que la périphérie et on ne trouve plus que des restes de la substance chromatique pour ainsi dire à cheval entre les vacuoles ".

Il semble donc bien, d'après les recherches méticuleuses de Mlle Lourié, que l'on doive considérer les corpuscules du colostrum comme des corps cellulaires. Cet auteur n'en a pas indiqué la nature épithéliale ou leucocytaire.

c) *Leucocytes.* — La sécrétion colostrale renferme outre les éléments précédents qui la caractérisent des cellules de diamètre plus restreint (12 à 14 μ). Ils présentent tous les caractères des leucocytes polynucléaires : protoplasme pâle, noyau polymorphe (Lourié). Ces éléments peuvent présenter tous les stades du phénomène de la chromatolyse [Michaelis (1898), Mori (1897), Ottolenghi (1898), Lourié (1901)]. Quelques auteurs avaient pensé que ces éléments cellulaires dont les noyaux étaient frappés de phénomènes de dégénérescence représentaient des cellules épithéliales [Nissen (1886), Flemming (1887), Unger (1898, *a*)].

d) *Corps en croissant.* — On rencontre dans le colostrum des amas chromatiques qui ont la forme de croissants [Cohn (1901), Lourié (1901)]. Ces aspects provien-

nent de la désintégration soit de corpuscules du colostrum, soit d'éléments leucocytaires.

Il semble admis à l'époque actuelle que le colostrum est constitué par un plasma où nagent des vésicules graisseuses et des corps caractéristiques : les corpuscules du colostrum, des éléments leucocytaires et des formes variées d'éléments précédents ayant subi des degrés divers d'involution.

Aussitôt l'accouchement, les leucocytes diminuent de nombre et les formes en chromatolyse augmentent ; les leucocytes ont totalement disparu le 2e ou le 3e jour qui suit la parturition. Les corpuscules du colostrum diminuent également de nombre après la première tétée et disparaissent d'ordinaire vers le 5e ou 6e jour de l'allaitement.

B. — Origine des éléments de la Sécrétion colostrale

a) *Graisse.* — La graisse est élaborée par les cellules du revêtement épithélial. Nous reviendrons sur l'étude de la formation de ce produit lors de notre description des éléments du lait.

b) *Corpuscules du colostrum.* — Diverses opinions ont été émises sur l'origine des corps de Donné ou corpuscules de Henle.

α) Les auteurs qui les ont décrits comme étant des cellules d'origine épithéliale pensent que ce sont des cellules alvéolaires qui sont tombées dans la lumière glandulaire après avoir subi une dégénérescence graisseuse.

Les cellules glandulaires se surchargeraient de gouttelettes butyreuses, formant des vacuoles ne laissant entre elles que de faibles ponts cytoplasmiques. Ce mécanisme donnerait l'explication de l'aspect mûriforme des corpuscules du colostrum ; il expliquerait aussi que dans certains cas le noyau, non encore totalement fragmenté, puisse être observé. On assisterait à la formation de tous les éléments depuis les plus petits jusqu'aux plus gros.

β) D'autres rattachent ces corpuscules aux leucocytes. La présence d'un certain nombre de ces derniers avec leurs caractères habituels permettraient de penser qu'ils ont un rôle actif dans la phagocytose des substances excrétées par la mamelle lors de la gestation. Czerny (1890) a montré qu'en injectant du lait dans le sac lymphatique dorsal d'une grenouille, on retrouvait dans le sang tous les intermédiaires entre le leucocyte normal et ceux qui remplis de graisse ressemblaient à des globules de colostrum. Cette expérience, comme le fait observer Lourié, ne suffit pourtant pas à identifier les corpuscules de colostrum à des leucocytes modifiés.

γ) Les quelques auteurs qui ont dénié aux corpuscules du colostrum la signification d'éléments cellulaires, les ont considérés comme l'agglutination de produits particuliers excrétés par la mamelle lors de la gestation.

c) *Leucocytes et corps en croissant.* — La présence des leucocytes et des corps en croissant est un argument de plus en faveur de la théorie exposée par Czerny. En effet, les lymphocytes ne s'observent que dans la lu-

mière des glandes durant la période de gestation, et disparaissent totalement pendant la période de lactation ; on pouvait donc penser que ces cellules migratrices avaient pour but de résorber les éléments de la sécrétion gravidique qui stagnent dans les cryptes glandulaires. Cette opinion semble d'ailleurs être confirmée par un autre argument : lors de la phase de régression qui suit la phase de lactation, ces cellules migratrices réapparaissent dans les lumières alvéolaires, ainsi que les corpuscules du colostrum.

Quoiqu'il en soit de ces diverses théories, nous ne savons pas encore, à l'heure actuelle, quels sont la nature, l'origine et le rôle des éléments qui caractérisent la sécrétion glandulaire gravidique.

Des recherches s'imposent pour permettre de résoudre avec précision ces divers problèmes cytologiques.

Il existe chez tous les placentaires une phase glandulaire gravidique, qui succède à la phase de développement. Cette deuxième phase est caratérisée par l'apparition dans les lumières glandulaires d'un produit spécial : le colostrum ; cette phase s'étend jusqu'à la fin de la gravidité.

* * *

En résumé, la mamelle, lors de la PÉRIODE GRAVIDIQUE, *passe par deux phases successives :*

1° Une PHASE DE DÉVELOPPEMENT GRAVIDIQUE *ou phase cinétique caractérisée par des processus nombreux de cytodiérèse. La mamelle au cours de cette phase atteint son complet développement ;*

2° *Une* PHASE GLANDULAIRE GRAVIDIQUE *qui succède* (*) *à la précédente et est caractérisée par des manifestations sécrétoires très intenses.*

(*) Chez la *lapine*, animal qui a servi à nos recherches, la phase cinétique dure jusqu'au quatorzième jour et la phase glandulaire gravidique ne commence qu'aux environs du dix-neuvième jour. Entre le quatorzième et le dix-neuvième jour, la glande n'ébauche que quelques processus d'activité et il semble qu'elle attende l'incitation qui doit la faire sécréter. On peut alors se demander si la période gravidique ne comporte pas trois phases :

1° *Phase cinétique* durant laquelle les éléments épithéliaux se multiplient ;

2° *Phase d'état* pendant laquelle les éléments cellulaires ne se multiplient plus, mais ne sécrètent pas encore activement ;

3° *Phrase glandulaire* durant laquelle les manifestations sécrétoires sont très intenses.

Nous verrons lors de l'étude physiologique de la mamelle qu'il n'existe en réalité que deux phases, ce sont précisément les deux phases décrites ci-dessus et qu'il n'y a pas à proprement parler de phase d'état.

CHAPITRE V

PERIODE POSTGRAVIDIQUE

Un grand nombre de travaux ont été consacrés aux descriptions des phénomènes cytologiques qui caractérisent la phase d'allaitement. Nous signalerons les principaux résultats de ces recherches lors de notre étude du cycle sécrétoire des éléments du parenchyme glandulaire.

La période postgravidique présente la même évolution chez tous les placentaires, elle est pourtant de durée fort variable avec les espèces. Elle commence dès la fin de la gestation et comporte deux phases : 1°) la phase de lactation durant laquelle les phénomènes sécrétoires vont se reproduire presque identiquement à ceux que l'on observe lors de la phase gravidique quoique se manifestant avec beaucoup plus de rapidité et une intensité plus grande ; 2°) la phase de régression qui, lors de la cessation de l'allaitement, est caractérisée par l'arrêt de l'activité sécrétoire et une lente involution des éléments du parenchyme glandulaire.

A vrai dire, une phase transitoire existe entre la

phase glandulaire gravidique et la phase de lactation. Cette phase intermédiaire (*) correspond à la période d'expulsion du fœtus et se poursuit pendant 5 à 6 jours après la parturition chez la femme. Durant cette phase le colostrum se transforme, comme nous l'avons déjà vu dans l'étude faite au chapitre précédent, et fait place à la sécrétion lactée normale.

I. — PHASE DE LACTATION

La phase de lactation commence quelques jours après la parturition, lorsque le produit, élaboré par la mamelle, ne renferme plus les corpuscules caractéristiques de la sécrétion colostrale.

Cette phase est de durée très variable non seulement avec les espèces, mais encore avec les individus. Elle est, écrit Milne-Edwards (1870) jusqu'à un certain point subordonnée à l'état de repos des organes de la reproduction, en sorte que dans ce cas la sécrétion du lait s'arrête quand l'ovaire recommence à fournir des ovules et que l'animal entre en rut. Nous étudierons dans le chapitre physiologique cette subordination, mais nous en tirons dès maintenant la conclusion suivante, à savoir que la phase de lactation n'a pas une durée bien établie, puisqu'elle peut être prolongée, par exemple, si on pratique une castration

(*) Nous ne faisons que mentionner cette phase, car dans notre idée la sécrétion glandulaire gravidique n'est différente de la sécrétion post-gravidique que par suite de la stagnation du produit sécrété dans les conduits excréteurs de la mamelle. Nous admettons donc la théorie de Czerny qui malgré les faibles critiques qu'on lui a faites semble expliquer tous les phénomènes.

totale. C'est d'ailleurs ce que font certains éleveurs pour obtenir des vaches laitières dont le rendement en lait dépasse le temps normal de la sécrétion.

Nous examinerons dans ce paragraphe la structure de la mamelle, les variations histologiques du parenchyme alvéolaire lors du cycle sécrétoire et la nature du produit de sécrétion.

§ 1. — Morphologie et anatomie microscopique de la mamelle lors de la lactation

Nous avons donné une étude détaillée de la mamelle après sa phase d'accroissement glandulaire gravidique, nous n'aurons donc pas à revenir ici sur tous les détails de sa structure. L'aspect macroscopique de la mamelle conserve, en effet, les mêmes caractères qu'à la fin de la grossesse. Les mamelles des *multimammes (la lapine* par exemple), chez lesquels le développement de la glande se fait en surface, forment une nappe continue, blanchâtre, recouvrant le thorax et l'abdomen; les mamelons sont turgescents et affectent une disposition conique. Les mamelles des *unimammes (femme, murin, anthropoïdes)* et des *multimammes (vache, chienne)* chez lesquels le développement n'a pas lieu seulement en surface, mais encore en profondeur, les mamelles sont grosses, d'aspect pyriforme, fermes, tendues, de consistance élastique et grenue.

Les variations caractéristiques de cette phase ne s'observent qu'à un examen microscopique des alvéoles. Tandis que durant la phase glandulaire gravidique tous les différents segments de la glande

sont au même stade sécrétoire et reproduisent vers la fin de cette phase l'image très souvent comparée à celle du tissu pulmonaire surdistendu ; au contraire, durant la phase de lactation, les différents lobules présentent des aspects variables, cela tient à ce que, à la suite des tétées, les différents acinis ne sont pas au même stade sécrétoire. Les uns sont revêtus de cellules prismatiques basses, à protoplasme légèrement granuleux et à noyaux aplatis parallèlement à la membrane propre. Les autres renferment des cellules beaucoup plus élevées, dont le cytoplasme est bourré de granulations graisseuses dans sa région apicale ; elles sont séparées par des espaces intercellulaires qui vont presque jusqu'à la membrane basale (Heidenhain, 1883). Enfin, d'autres alvéoles ont une lumière remplie d'un coagulum albumineux et de globules de graisse. Leur paroi est recouverte par une couche de cellules basses à limites indistinctes.

On peut alors distinguer avec Brouha (1905, *a*) trois formes d'alvéoles : " Par places, les alvéoles sont fortement dilatés. Nous appellerons ces alvéoles : *alvéoles surdistendus*. L'assise épithéliale qui les délimite ressemble à un véritable endothélium et la paroi qui sépare deux cavités voisines n'est souvent formée que par l'adossement de deux couches très minces entre lesquelles on distingue avec peine une traînée conjonctive extrêmement fine. En d'autres points plus rares, toute trace de distension a disparu et l'on se trouve en face de tubes glandulaires que délimite un épithélium épais formé par la juxtaposition de cellules cylindriques ou cylindro-coniques dont les segments

basilaires sont étroitement unis, tandis que les extrémités internes constituent autant de papilles arrondies qui font librement saillie dans la lumière glandulaire. Nous désignerons ces alvéoles sous le nom *d'alvéoles relâchés*. Entre ces deux types extrêmes d'alvéoles on peut trouver tous les intermédiaires. Néanmoins, la forme la plus généralement répandue est *l'alvéole moyen*. Il renferme une grande quantité de graisse qui se présente sous l'aspect de gouttelettes de dimensions fort inégales emprisonnées dans un coagulum de caséine. Son épithélium est formé de cellules irrégulièrement cubiques avec souvent une extrémité libre, légèrement bombée en coupole. Ces cellules possèdent presque toujours deux noyaux sphériques qui sont placés l'un à côté de l'autre „.

Quelle que soit la forme de l'alvéole : relaché, moyen ou surdistendu, sa lumière reste volumineuse et le conjonctif interacineux demeure réduit à une mince lamelle. Ce qui varie, c'est la hauteur de l'épithélium. Ces variations atteignent 2 à 3 μ pour chaque cellule et retentissent sur tous les diamètres de la cavité glandulaire, ce qui fait que le diamètre moyen varie de 4 à 6 μ. Ce sont ces faibles oscillations qui caractérisent l'évolution morphologique de la glande mammaire pendant le cycle sécrétoire des cellules glandulaires.

Deux théories tendent à expliquer ces variations de hauteur de l'épithélium. La première développée par Heidenhain (1883), Limon (1902), Brouha (1905), montre que l'affaissement de l'épithélium sécrétoire est dû à une décapitation cellulaire lors du stade d'excrétion.

La seconde théorie, échafaudée par Benda (1893) et son élève Berktau (1907), attribue la diminution de hauteur de l'épithélium glandulaire à une augmentation de la tension intra-alvéolaire. Ces derniers auteurs estiment que les phénomènes décrits par Limon sous le nom de décapitation cellulaire et par Brouha sous celui de phase nécrobiotique sont des artifices de préparation ou des altérations survenant après la mort.

Le tissu conjonctif est toujours réduit à de minces septa interalvéolaires où pénètrent les ramifications ultimes des capillaires sanguins.

§ 2. — Phénomènes cytologiques de la sécrétion lactée.

A. — Historique.

Les premiers auteurs qui étudièrent le mécanisme de la sécrétion lactée croyaient que le revêtement épithélial des acinis sécréteurs était constitué par la superposition de plusieurs strates cellulaires. Nasse (1840) disait que les éléments les plus superficiels donnaient naissance, par suite d'une dégénérescence incomplète, aux corpuscules du colostrum et que seulement lors de la lactation ces derniers subissaient une fonte graisseuse totale.

Reinhardt (1847) n'ayant pu observer à aucun moment, dans la mamelle en pleine lactation, la présence de corpuscules granuleux en voie de dégénérescence pensait que ce sont les cellules épithéliales elles-mêmes qui se transforment et provoquent par leur involution graisseuse les éléments figurés du lait.

Will (1850), Virchow (1862), Kœlliker (1867) expo-

sent des opinions semblables à celles de Reinhardt. Les cellules de la couche la plus interne dégénèrent, tombent dans la lumière acineuse et perdent très rapidement et leur noyau et leur membrane en mettant en liberté les globules de graisse qu'elles renferment. Les cellules des strates sous-jacentes régénèrent l'épithélium au fur et à mesure de sa desquamation.

Kehrer (1871) découvre que l'épithélium des grains glandulaires est unistratifié, il admet cependant l'hypothèse d'une fonte graisseuse des cellules épithéliales sans chercher à expliquer de quelle façon sont remplacés ces éléments frappés de nécrobiose.

Kolessnikow (1877) conserve l'opinion de Reinhardt ayant pris pour une assise cellulaire de remplacement la couche externe des cellules myo-épithéliales.

Langer (1871), Schmid (1877), Stricker (1886) démontrent que l'activité glandulaire se manifeste sans que les cellules qui en sont le siège soient appelées à disparaître : elles fabriquent des globules de graisse qu'elles expulsent sans succomber.

Rauber (1879) émit l'hypothèse que les cellules du revêtement épithélial mammaire n'intervenaient pas dans l'élaboration des produits qui composent le lait. Ce produit de sécrétion serait le résultat de la désagrégation des leucocytes émigrés dans les alvéoles.

Partsch (1880) et Heidenhain (1883) ont refuté la manière de voir de Rauber et exposé une nouvelle théorie sur le mécanisme de la sécrétion lactée. Les cellules glandulaires passeraient par deux stades principaux : tout d'abord un stade de sécrétion, durant lequel le protoplasme élaborant certains des compo-

sants du lait, la cellule augmente de hauteur, puis un stade d'excrétion pendant lequel les cellules expulsent dans la lumière glandulaire leur produit de sécrétion, entraînant un sacrifice partiel du corps cellulaire; d'après cette théorie, la variation de hauteur de l'épithélium alvéolaire traduirait la succession des stades du cycle sécrétoire.

Nissen (1886), observe des phénomènes dégénératifs nucléaires, analogues à ceux que Flemming a décrit sous le nom de chromatolyse.

Bizzozero et Vassale (1887) ont bien aperçu les débris décrits par Nissen, mais ils leur contestent une origine nucléaire et pensent que les noyaux n'interviennent pas dans l'élaboration du lait. Ces auteurs n'ont jamais vu les cellules s'amputer lors de l'excrétion, aussi n'admettent-ils pas la théorie de Heidenhain et exposent une opinion analogue à celle de Langer, Schmid et Stricker, à savoir que la sécrétion se fait sans perte de substance protoplasmique.

Stœhr (1887) pense alors qu'il faut imputer à la réplétion alvéolaire la variation de hauteur des cellules épithéliales.

Frommel (1842), Steinhaus (1893), Duclert (1893) confirment au contraire les vues de Heidenhain et de ses élèves, Partsch et Nissen. Benda (1893) réfute à nouveau les théories de Heidenhain et adopte la manière de voir de Langer et de Bizzozero et Vassale. Benda estime n'avoir jamais observé de nécrobiose partielle réelle : la cellule, soit haute, soit aplatie, conserve toujours une limite interne très nette, de plus, il n'a jamais vu ni mitoses ni amitoses. Les noyaux

observés dans les lumières, les sphères de Nissen, les pertes de substance intracellulaire — étranglement et décapitation des dômes alvéolaires, — sont des accidents ou des fautes de technique.

Szabo (1896) décrit les variations de structure du noyau lors des phases d'activité glandulaire, d'autre part, il observe des noyaux libres dans les alvéoles glandulaires.

Unger (1898 *b*) pense que seul le cytoplasme joue un rôle dans l'élaboration du lait ; le noyau n'intervient en aucune façon : jamais il ne dégénère, ni ne se divise.

Michaelis (1898) croit que les variations de hauteur de l'épithélium glandulaire traduisent la différence des tensions intracellulaire et intra-alvéolaire. La sécrétion lactée n'est point une sécrétion pure au sens de Benda, cependant les éléments cellulaires expulsent leur produit d'élaboration sans perte de substance. Michaelis a surtout attiré l'attention sur l'importance des divisions nucléaires amitotiques pendant la phase de lactation.

Ottolenghi (1901) observe certains phénomènes de dégénérescence, mais ils ne frapperaient que des éléments n'ayant plus aucune activité fonctionnelle ; cette dégérescence traduirait la mort naturelle de certaines cellules épithéliales.

Limon (1902) remet en honneur la théorie de Heidenhain. Il partage le cycle sécrétoire parcouru par la mamelle en trois stades :

1° Le stade de sécrétion cellulaire pendant lequel la cellule, le plus souvent binucléée, élabore des gout-

telettes de graisse qui s'accumulent à la partie apicale de la cellule ;

2° Le stade d'excrétion cellulaire caractérisé par la décapitation de la cellule ;

3° Le stade de reconstitution de la cellule.

Ayant ainsi divisé le cycle secrétoire, Limon étudie avec une grande précision les variations de structure du protoplasme au cours de ces différentes étapes.

Keiffer (1902) adopte l'ancienne manière de voir de Virchow sur la nécrobiose totale des éléments épithéliaux.

Tricomi Allegra (1903) admet le phénomène de la décapitation cellulaire, mais ne constate ni expulsion de noyaux, ni dégénérescence nucléaire.

Brouha (1905) conclut que la « sécrétion de la graisse du lait résulte d'une activité purement mérocrine des cellules glandulaires, tandis que la production de ses éléments quartenaires exige une phase nécrobiotique qui aboutit au sacrifice d'une partie des éléments nucléo-cytoplasmiques des cellules ».

Berktau (1907) reprend la théorie de Benda et cherche à démontrer que jamais il n'y a de décapitation ou de nécrobiose cellulaire.

Arnold (1907) étudie le mode d'apparition dans les cellules glandulaires des éléments constituants du lait.

Telles sont, très rapidement résumées, les opinions si différentes émises par les auteurs sur le mécanisme de la sécrétion lactée

Nous allons maintenant essayer de décrire l'évolution d'un cycle sécrétoire.

B. — Cycle secrétoire de l'épithélium alvéolaire

Heidenhain, ses élèves, et Limon ont nettement démontré que les cellules épithéliales de la mamelle manifestent leur activité — c'est-à-dire l'élaboration du lait — par des séries de transformations qui constituent des cycles. Chaque cycle s'accomplit dans l'intervalle des tétées et se caractérise par deux stades principaux :

1° Un stade de sécrétion cellulaire durant lequel les cellules épithéliales fabriquent le produit caractéristique de la sécrétion mammaire.

2° Un stade d'excrétion cellulaire durant lequel les éléments glandulaires rejettent dans les lumières alvéolaires leur produit de sécrétion. Nous allons étudier successivement ces deux stades.

a) *Stade de sécrétion cellulaire.* — Chaque cellule glandulaire élabore dans son cytoplasme les produits qu'elle excrétera dans le stade suivant. Pour faire cette étude nous allons suivre l'évolution d'une celulle depuis le moment où elle vient d'excréter son produit d'élaboration jusqu'au moment où la cellule sera prête à expulser à nouveau son produit. Nous aurons à envisager les variations de forme de chaque cellule, les modifications de structure que le cytoplasme subit et les transformations qui traduisent l'activité nucléaire.

α) Forme de la cellule. — Que le mécanisme de l'excrétion s'effectue par une décapitation cellulaire (Heidenhain, Limon), une nécrobiose partielle (Brouha), ou bien par des phénomènes exosmotiques (Benda, Berktau, Arnold), il n'en est pas moins certain que lors de cette excrétion, la tension interne de l'alvéole

augmente et celle de la cellule épithéliale diminue (Michaelis). Il s'ensuit que les cellules du revêtement alvéolaire présentent, aussitôt après la libération des éléments du lait dans la lumière glandulaire, un aspect surbaissé à contours indistincts: elles renferment un noyau volumineux et un protoplasme peu abondant. La cellule épithéliale va dès lors augmenter de volume et ceci sous une double influence; d'une part, la cellule par sa propre activité va puiser dans le milieu interne les éléments nécessaires à sa sécrétion; d'autre part, une tétée étant intervenue, la lumière glandulaire s'est vidée de son contenu et la tension intra-alvéolaire est presque complètement tombée.

Limon, qui admet la décapitation cellulaire, appelle ce stade: stade de reconstitution cellulaire: à vrai dire c'est le premier temps du stade de sécrétion puisque la cellule accroît ses dimensions en élaborant des produits spéciaux aux dépens des substances qu'elle absorbe.

Peu à peu la cellule s'élève, prend une forme cubique, ses limites sont très nettes; elle présente une extrémité libre en forme de coupole ou de dôme proéminent dans la lumière alvéolaire. Deux dômes cellulaires voisins sont séparés par une incisure ou prolongement de la lumière alvéolaire. Cette incisure peut quelquefois pénétrer assez profondément pour isoler les corps mêmes de deux cellules voisines (Heidenhain).

β) Structure du cytoplasme. — Lorsque la cellule a sa forme surbaissée le protoplasme est peu abondant, granuleux, renferme un noyau volumineux, de fines granulations et vers la membrane basale une série

de filaments trapus. Au fur et à mesure que la cellule augmente de dimensions, le protoplasme devient plus abondant et il s'y différencie des éléments qui traduisent son activité fonctionnelle. On y distingue de nombreux bioblastes par la méthode d'Altmann, (Steinhaus, Duclert). On peut aussi, en utilisant la méthode de Benda, y déceler un important appareil mitochondrial.

Pour se faire une idée nette de la texture d'une cellule épithéliale à ce stade, il faut distinguer, avec Limon, deux régions cellulaires : la région alvéolaire et la région basale. La première région présente un cytoplasme finement granuleux et loge des boules de graisse de nombre et de grosseur très variables. Ces éléments colorables par l'acide osmique se développent dans le dôme cellulaire et grossissent chacun pour leur propre compte. La seconde région, plus large, représente le corps cellulaire ; elle renferme de nombreux filaments ergastoplasmiques implantés perpendiculairement à la membrane basale, s'élevant dans la direction du grand axe de la cellule et s'incurvant de chaque côté du noyau, formant sur des coupes axiales deux sortes d'anse dont la concavité embrasse le noyau. Ces filaments sont d'ailleurs séparés du noyau par une zone de protoplasme non différencié (Limon). Quelquefois les filaments ne sont pas dirigés aussi régulièrement et ont une disposition quelconque dans la région basale (Brouha).

Le cytoplasme manifeste donc son activité par l'apparition de substances plasmatiques hautement différenciées et par l'apparition de vacuoles graisseu-

ses. La graisse s'élabore sous la forme de fines granulations colorables en noir par l'acide osmique. Elles sont situées dans la région apicale de la cellule, quelquefois accolées au noyau qui s'y trouve et grossissent peu à peu pour prendre des dimensions assez volumineuses.

La graisse est l'élément figuré du lait qui joue le rôle prépondérant. Steinhaus attribuait aux bioblastes répartis dans tout le protoplasme la fonction élaboratrice de la graisse. Ces granulations sphériques, durant la période inactive des cellules, s'allongent, deviennent ellipsoïdales, puis s'étirent en longs filaments spirochétiformes. Ce sont ces filaments qui fixeraient les principes constitutifs de la graisse absorbés par la cellule, et permettraient la synthèse des globules butyreux. Coen, Duclert ont partagé cette manière de voir. Mais Limon, n'observant ces gouttelettes graisseuses que dans la région apicale de la cellule, attribue le pouvoir formateur de la graisse aux filaments ergastoplasmiques situés vers la menbrane basale sur le passage des substances nutritives absorbées par la cellule.

Arnold partage l'opinion de Limon et montre que l'élaboration de la graisse est due à un métabolisme cytoplasmique qui n'entraîne nullement la mort de la cellule où il s'effectue. Les premiers constituants de la graisse apparaissent vers la membrane basale où ils sont synthétisés ; ce fait explique que c'est seulement après un certain temps et non dès le début de ce stade de sécrétion qu'apparaissent les vacuoles et les boules graisseuses.

c) Manifestations nucléaires. — Le plus souvent chaque cellule renferme deux noyaux de situation fort variable. Quelques cellules ne possèdent qu'un noyau, d'autres par contre en contiennent trois (Limon). Losque que la cellule est binucléée, fréquemment l'un des noyaux se loge dans la région apicale, prenant place dans le dôme protoplasmique qui fait saillie dans la lumière alvéolaire, l'autre noyau reste plus ou moins rapproché de la membrane basale (Limon). Les noyaux ont une membrane très apparente, ils sont volumineux, sphériques (Limon) ou légèrement ovoïdes (Szabo). Dès le début de l'activité glandulaire la chromatine se rassemble en boules assez grosses qui forment en coupe une couronne appliquée presque contre la membrane nucléaire (Szabo). L'enchylème reste clair et renferme vers son centre un gros nucléole plasmastique, le réticulum lininien est excessivement réduit. Cet aspect particulier du noyau est un caractère manifeste de l'activité glandulaire (Szabo, Unger).

Les cellules glandulaires sont le plus souvent binucléées et l'apparition de ces deux noyaux résulte d'un processus amitotique (Michaelis, Limon).

Certains auteurs avaient cru voir dans la mamelle en lactation des divisions mitotiques (Coen, Steinhaus, Duclert), d'autres ont nié tout phénomène de division, soit mitotique, soit amitotique (Nissen, Szabo).

En réalité, ainsi que Limon l'a exposé, de nombreuses amitoses se produisent ausitôt l'excrétion des produits élaborés par la cellule. Le noyau unique, persistant dans la cellule après la chute du dôme,

augmente de volume, s'allonge parallèlement à la membrane basale, puis apparaît un étranglement au milieu de l'ovoïde nucléaire et la scission des noyaux-fils se complète par différenciation d'une cloison.

Ces divisions amitotiques persistent durant toute la phase de lactation. Limon montre que ne pouvant attribuer à l'amitose nucléaire aucune valeur, soit régénérative soit dégénérative, il faut penser qu'il s'agit là d'un phénomène de sécrétion nucléaire : les rapports entre la substance nucléaire et le cytoplasme deviennent plus faciles. D'autre part ces amitoses ont pour but, d'après Limon, partisan de la théorie de la décapitation cellulaire et par suite de la chute de certains noyaux, de maintenir le taux normal des noyaux dans l'épithélium.

Parmi ces noyaux, les uns tombent dans la lumière alvéolaire en conservant tous leurs caractères d'intégrité (Heidenhain, Nissen, Coen, Duclert, Michaelis, Limon) ; d'autres subissent un processus de dégénérescence graisseuse (Coen, Steinhaus, Duclert, Limon), d'autres enfin disparaissent à la suite d'une désagrégation chromatique qui s'effectue par caryorrhexis ou pycnose. (Limon).

Les variations de forme cellulaire traduisent les modifications de tension due aux changements cytoplasmiques et nucléaires, et caractérisent l'activité sécrétoire. Dès que cette tension intra cellulaire devient suffisante, commence le stade suivant ou stade d'excrétion.

b) *Stade d'excrétion cellulaire.* — La différence des tensions intracellulaire et intra-alvéolaire a permis à cer-

tains auteurs d'admettre que les éléments sécrétés sont excrétés dans la lumière alvéolaire suivant des processus d'exosmose (Benda, Berktau, Arnold). Cette hypertension cellulaire entraînerait pour les autres une décapitation de la portion apicale de la cellule épithéliale (Heidenhain, Limon) ou une nécrobiose partielle de l'élément glandulaire (Brouha). Il est fort probable que ces deux phénomènes, exosmose et décapitation, se succèdent l'un à l'autre ; la présence d'éléments cellulaires normaux à côté d'éléments décapités permet de penser que ce ne sont pas des artifices de préparation qui provoquent les arrachements des dômes cellulaires. D'autre part l'apparition dans le lait d'éléments nucléaires normaux ne peut s'expliquer que par une chute normale de la partie apicale de la cellule entraînant le noyau qu'elle renferme.

La chute du dôme cellulaire libère une portion du cytoplasme ainsi que ses enclaves graisseuses et le noyau qu'elle contient. Ce qui reste des cellules mammaires forme contre la membrane propre un revêtement de cellules basses à limites indistinctes, renfermant des noyaux aplatis et parallèles à cette membrane. Les filaments basaux sont beaucoup moins nombreux qu'au stade de sécrétion et sont représentés par quelques fibrilles courtes et trapues (Limon).

Le stade d'excrétion terminé, les cellules surbaissées recommencent un nouveau cycle. L'évolution de la mamelle comporte donc, durant l'acte sécrétoire, deux temps. La succession de ces deux étapes, sécrétrice et excrétrice, caractérise les variations morphologiques de la mamelle durant la phase de lactation. Le con-

jonctif glandulaire reste, dans les régions intra-alvéolaires, réduit à de minces septa parcourus par un réseau capillaire très développé qui embrasse dans ses mailles tous les éléments glandulaires.

§ 3. — Nature du produit de sécrétion. Le lait

Le lait est formé d'un plasma nucléo-albumineux où nagent des éléments figurés. De même que dans notre étude du colostrum, nous n'envisagerons que les caractères microscopiques du lait.

Pendant fort longtemps, on n'avait vu, comme éléments figurés du lait, que les globules de graisse. Mais on sait maintenant qu'on y rencontre des éléments en forme de croissants ou de petites boules sphériques [Heidenhain (1883), Dogiel (1889), Nissen (1886), Cohn (1900), Lourié (1901)].

La graisse, à la formation de laquelle nous avons assisté, se présente dans le lait sous forme de globules de différentes grosseurs, mais toujours leur diamètre est plus petit que celui des vésicules de graisse du colostrum. Cela tient à ce que l'acte sécrétoire est plus rapide pendant la lactation et empêche l'agmination de plusieurs globules.

Nissen considérait les éléments en croissants ou en boules comme le résultat de la chromatolyse nucléaire. Cohn et Lourié, qui ont étudié avec beaucoup de soin ces différentes formations, distinguent une première variété d'éléments en croissants nucléés existant seulement dans le colostrum et disparaissant dans le lait normal ; une seconde variété de ces éléments, simples,

sans noyau, formés de petits croissants à pointes déliées et caractérisant le lait normal. Lourié leur assigne une valeur protoplasmique provenant de la portion cellulaire expulsée en même temps que les vésicules bytureuses. Ces derniers éléments ne se rencontrent pas dans le lait de vache (Cohn). Le lait, en dehors des quelques corps en croissants n'est donc qu'une émulsion de globules de graisse dans un plasma nucléo-albumineux.

En résumé, la phase de lactation comporte un ensemble de cycles sécréteurs. Chacun de ces cycles correspond à l'intervalle de deux tétées.

II. — PHASE DE RÉGRESSION

Dès que le nourrisson peut s'alimenter sans le secours du lait maternel, c'est-à-dire dès que le jeune ne prend plus le sein, la sécrétion mammaire se tarit et le parenchyme glandulaire régresse.

La glande mammaire, durant les quelques jours qui suivent la fin de l'allaitement ébauche encore une faible sécrétion. Cette sécrétion s'accumule dans les alvéoles et les distend, la tension alvéolaire s'accroît et déprime l'épithélium qui reste bas. Les coupes de mamelle pratiquées au début du sevrage montrent des aspects analogues à ceux que l'on peut observer à la fin de la phase glandulaire gravidique. Le lait sécrété se transforme peu à peu en colostrum. Czerny montre que 24 heures après la suspension de l'allaitement, on voit apparaître des corpuscules de différents diamètres et des leucocytes polymorphes. Mori

(1892) confirme en tous points la description de Czerny et suit la résorption du liquide intra-alvéolaire. Duclert (1893) observe l'aspect de l'épithélium mammaire d'une mamelle de *vache* dont le pis n'avait pas été vidé depuis 48 heures et celui d'une mamelle de *cobaye* trente heures après le sevrage et voit des alvéoles distendus et remplis par un coagulum épais et granuleux dans lequel sont contenues de nombreuses gouttelettes de graisse. Les cellules épithéliales sont très aplaties et ont un protoplasme très réduit; leurs bords avoisinant la lumière de l'alvéole sont très irréguliers. Ces cellules épithéliales contiennent aussi de grosses gouttelettes graisseuses refoulant et déformant le noyau.

Les produits élaborés sont peu à peu résorbés par les leucocytes (Mori) et disparaissent ; les cavités glandulaires diminuent alors de volume [mamelle d'une *cobaye* quinze jours après le sevrage (Duclert)]. Certains alvéoles manifestent des signes de retour au repos, leur épithélium est cubique, à membrane cellulaire nettement définie du côté de la lumière; les noyaux sont ovalaires et occupent le centre de la cellule, le cytoplasme ne présente aucun signe d'activité sécrétoire. D'autres alvéoles, le plus grand nombre, montrent des symptômes d'involution. Les lumières alvéolaires très réduites et les canaux excréteurs contiennent des cellules isolées et libres, dont le protoplasme est granuleux et renferme un noyau qui dégénère en se résolvant en fines granulations qui se dispersent dans le cytoplasme; c'est un processus d'involution par pycnose (fig. 39, Pl. IX). Ces cellules

se sont détachées de la membrane propre et sont distinées à être détruites, puis résorbées (Duclert).

Le stroma conjonctif se distend, reprend un aspect fibrillaire, à larges mailles. Les cellules connectives sont abondantes ; on observe de nombreuses lacunes lympathiques, quelques capillaires très fins et non dilatés. Le conjonctif forme de larges bandes qui enserrent certains lobes et étreignent les acinis.

Les alvéoles, en voie de dégénérescence, disparaissent peu à peu étouffés par le conjonctif de plus en plus abondant (Limon).

Ce processus involutif se fait assez rapidement et quelques semaines après la fin de l'allaitement la glande est revenue à l'état adulte. La régression présente des degrés différents suivant les espèces.

a) Chez les animaux à ovulation spontanée, la régression dépend de la fréquence des ovulations ; ainsi chez la *femme* dont l'ovulation est spontanée et de périodicité relativement courte, la régression est faible et la mamelle après l'allaitement revient à l'état de la mamelle pubère ; chez d'autres mammifères à ovulation spontanée, mais dont l'ovulation se fait à intervalles éloignés, la régression peut ramener la mamelle presqu'à l'état infantile : Brouha n'a retrouvé chez un *murin* adulte, entre deux périodes gravidiques, qu'une mamelle fort peu développée.

b) Chez les animaux à ovulation provoquée, la régression dépend de la fréquence des périodes de rut ; ainsi, chez la *lapine,* dont l'ovulation n'est pas spontanée mais dont les périodes de rut sont assez fréquentes, la mamelle reste toujours plus développée qu'à la

période infantile ; chez d'autres mammifères dont l'ovulation n'est pas spontanée, mais dont les périodes de rut sont éloignées, la mamelle régresse beaucoup plus. En somme, le degré de régression dépend de la fréquence des maturités folliculaires.

En résumé, la PÉRIODE GRAVIDIQUE *comporte deux phases, une phase de lactation et une phase de régression :*

1° LA PHASE DE LACTATION *est caractérisée par des processus sécrétoires intenses qui se manifestent dans les alvéoles glandulaires ;*

2° LA PHASE DE RÉGRESSION *est caractérisée par l'arrêt de l'activité fonctionnelle de la glande et le retour du parenchyme mammaire à un stade de repos fonctionnel.*

CHAPITRE VI

PÉRIODE SÉNILE

Dans les chapitres précédents nous avons assisté à la formation de l'organe mammaire, à son développement gravidique, à sa période d'activité fonctionnelle et nous l'avons suivi dans sa régression postgravidique. A chaque nouvelle grossesse la mamelle parcourt à nouveau les périodes gravidique et postgravidique. Puis arrive la ménopause où les phénomènes de régression s'accentuent et l'on assiste à une véritable involution de tout l'organe mammaire.

Astley Cooper (1845) a observé la disparition chez les vieilles femmes de tout vestige de parenchyme glandulaire. Des vésicules graisseuses envahissent le stroma conjonctif et quelques canaux galactophores variqueux subsistent seuls dans le corps fibreux de la mamelle. Les artères s'atrophient également, deviennent dures et difficilement injectables.

Langer (1851) a examiné un certain nombre de glandes mammaires de femmes âgées. Les alvéoles les plus périphériques sont les premières à disparaître ; puis la désintégration des cellules épithéliales se poursuit dans une direction centripète, gagne les lobes centraux et il ne reste plus, quelque temps après la ménopause, aucun vestige d'alvéoles sécrétrices.

Quelques canaux galactophores dilatés persistent seuls dans un stroma lâche envahi par la graisse.

Nous avons eu l'occasion d'examiner une mamelle d'une vieille *chienne*. L'atrophie porte sur le parenchyme glandulaire et sur le stroma conjonctif. Le stroma périglandulaire ne présente plus cet aspect dense, compact, caractéristique des autres stades; il est lâche, infiltré et dissocié par la graisse. Le parenchyme glandulaire comporte quelques canaux anfractueux, irréguliers, dont les dernières ramifications présentent des signes manifestes d'involution; leurs cellules épithéliales subissent une dégénérescence granulo-graisseuse.

Cette période est également marquée par l'involution de tous les organes génitaux.

En résumé : La période sénile *est caractérisée par une involution de l'organe mammaire,* qui présente une atrophie progressive des alvéoles glandulaires, puis des canaux galactophores, dont les plus volumineux seuls persistent dans le voisinage du mamelon.

CHAPITRE VII

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Nous avons étudié, dans les chapitres précédents, d'une façon systématique l'évolution morphologique de la mamelle. Nos recherches nous ont permis de voir que, chez la *lapine*, cette évolution comporte six grandes périodes. Au fur et à mesure de la description de ces diverses phases nous avons montré qu'on peut les retrouver — avec quelques différences d'ordre tout à fait secondaire — dans l'évolution de la mamelle des autres *Placentaires*.

Le cycle des transformations de la mamelle est donc identique tout au moins dans ses grandes lignes pour toutes les familles du groupe des *Placentaires*, il comporte les six périodes suivantes :

I. — Période de développement. — Elle dure pendant toute la vie intra-utérine et se prolonge pendant le premier mois de la vie extra-utérine. Cette période comprend deux phases :

a) *Une phase d'organogénèse.* — Elle est caractérisée par l'apparition d'une bande mammaire, au milieu de laquelle se forment des crêtes saillantes Sur le trajet de ces crêtes apparaissent des saillies ou monticules qui

se transforment successivement en lentilles, nodules et massues. Ces bourgeons mammaires primitifs donnent naissance par suite d'une active prolifération cellulaire à des bourgeons secondaires pleins, ébauches des canaux galactophores. Ces canaux se creusent d'une lumière et leur développement aboutit à la constitution d'organes qui, suivant les espèces, sont plus ou moins développés à la naissance.

b) *Une phase de sécrétion du fœtus et du nouveau-né.*— Elle est caractérisée par l'apparition d'une sécrétion lactée qui débute chez le fœtus dès que les cordons pleins à lumière virtuelle se transforment en canaux creux à lumière réelle. Cette sécrétion se poursuit et s'accentue chez le nouveau-né, pendant les premiers jours qui suivent la naissance.

II. — Période impubère ou infantile. — Elle commence dès l'arrêt de la sécrétion du nouveau-né et dure jusqu'à l'époque de la puberté ou du premier rut ; elle se caractérise par la présence d'un organe mammaire qui est réduit à un système de canaux excréteurs et qui ne présente, en général, aucun acinus glandulaire. Cette période infantile correspond à la phase d'accroissement des follicules de de Graaf ; le terme de cet accroissement pour un seul follicule, chez les animaux qui n'expulsent qu'un œuf à chaque ponte, ou pour plusieurs follicules chez les animaux qui expulsent plusieurs œufs à chaque ponte, coïncide précisément avec l'apparition des symptômes de la puberté ou du rut.

Autrement dit, la puberté ou le rut et la maturité d'un ou plusieurs follicules de de Graaf dans l'ovaire

sont des phénomènes simultanés chez les femelles des *Mammifères.*

III. — Période pubère. — Cette période comporte généralement, lorsqu'elle est suivie d'une période gravidique, une seule phase; mais il se peut que lors de l'instauration de la puberté ou du premier rut, il n'y ait aucun rapprochement sexuel, alors la période pubère comporte une seconde phase.

Ces phases sont :

a) *Une phase d'accroissement pubère ou du rut*, caractérisée par l'extension du système excréteur et la néoformation d'éléments sécréteurs. Elle correspond à la fin de la phase d'accroissement d'un ou de plusieurs follicules de de Graaf.

b) *Une phase de régression* — qui le plus souvent fait défaut, puisque presque toujours une gestation intervient, — caractérisée par une régression du parenchyme glandulaire et qui s'étend durant l'intervalle de deux phases d'accroissements folliculaires.

IV. — Période gravidique. — La période gravidique débute dès l'imprégnation ovulaire et se poursuit jusqu'au moment de la parturition. Elle comprend deux phases :

a) *Une phase d'accroissement gravidique* qui dure pendant les premiers temps de la gestation ; elle est caractérisée par l'abondance des processus de cytodiérèse dont le résultat est d'amener la glande mammaire à son complet développement par suite de l'étalement du système excréteur qui forme une vaste arborisation couverte d'une énorme quantité d'acinis sécréteurs.

Les éléments cellulaires, à la fin de cette période, ébauchent quelques processus sécrétoires peu accentués ; en réalité, ils ne sécrétent pas encore, mais ils ne se multiplient plus. Cette première phase gravidique est une phase cinétique qui dure pendant les premiers temps de la gestation, pendant la période d'activité du corps jaune gestatif.

b) *Une phase glandulaire gravidique*, qui apparaît aussitôt que la première a terminé son évolution et se poursuit jusqu'à la fin de la gestation. Elle est caractérisée par l'élaboration d'un produit de sécrétion, qui, par suite de sa stagnation dans les lumières glandulaires, subit la transformation colostrale.

V. — Période postgravidique. — Cette période débute dès la parturition, se poursuit pendant l'allaitement et continue jusqu'au retour de la mamelle à un état de repos. Elle comprend deux phases :

a) *Une phase glandulaire postgravidique* durant laquelle la mamelle élabore du lait. Tant que dure l'allaitement, la glande conserve les caractères acquis à la fin de la gestation.

b) *Une phase de régression postgravidique* caractérisée lors de la cessation de l'allaitement par une diminution de l'importance du parenchyme glandulaire.

VI. — Période sénile. — Cette période est marquée par l'atrophie définitive des éléments épithéliaux qui peu à peu disparaissent et il ne reste plus que quelques vestiges de l'organe mammaire.

Telles sont les différentes étapes de l'évolution de la mamelle. Halban (1905) a donné le schéma suivant du développement de la mamelle de la femme.

La ligne *a b* représente la phase fœtale, le crochet *b b' c* la poussée sécrétoire du nouveau-né, *b'* répond à la naissance et *c* à la troisième semaine qui suit la

Schéma de l'évolution de la glande mammaire chez la femme, d'après HALBAN.

parturition. Le tracé *c d* schématise l'évolution de la mamelle durant l'entance. Le point *d* marque le début de la puberté. Le développement pubère est traduit par la ligne ascendante *d e*. L'horizontale *e f* montre la glande nubile ayant atteint le stade adulte durant lequel on n'observe que les faibles oscillations menstruelles. Lors de la gravidité, la mamelle subit un important développement schématisé en *f g* et *i j ; g* et *j* marquent le terme de deux grossesses. La première n'étant pas suivie d'allaitement présente une involution mammaire, figurée par le tracé *g h*, la seconde étant suivie d'une phase lactogène, la mamelle conserve les caractères acquis à la fin de la période gravidique et est représentée par la droite *j k*. L'élément *k l* traduit l'involution qui se manifeste dès le sevrage et qui ramène la mamelle à son état de repos, c'est-à-dire à la forme adulte. La ligne descendante *m n* correspond à la ménopause et *n p* traduit la période sénile.

On peut fort bien distinguer dans ce schéma la succession des six périodes que nous avons mises en évidence dans l'évolution morphologique de la mamelle ; mais il ne montre nullement que ces périodes — en particulier la période gravidique — comprennent des phases nettement différenciables. Cette courbe est donc par trop imprécise pour montrer clairement les differentes modifications subies par la mamelle. Cela tient à ce que Halban a construit ce schéma en vue de résoudre les différents problèmes physiologiques qui se posent au sujet des variations et de la sécrétion de la glande mammaire, en omettant de faire préalablement l'étude morphologique approfondie de cet organe. En plus de son imprécision, elle comporte certaines erreurs ; ainsi à l'accroissement pubère succède une période où l'état de la mamelle est traduit par une ligne horizontale entrecoupée par les oscillations menstruelles ; or nous avons vu qu'après la phase de développement pubère existe une régression d'autant plus courte que les ovulations sont plus rapprochées.

Schéma montrant chez la femme de faibles oscillations mammaires repondant aux périodes menstruelles et montrant chez certains animaux des variations d'autant plus accusées que l'intervalle de deux maturités folliculaires est plus grand.

Le schéma de cette période serait donc chez la femme le suivant: une ligne ascendante *d e* marquant la phase

d'accroissement pubère et une ligne descendante ef, interrompue par une poussée menstruelle ff' suivie d'une nouvelle régression $f'f''$ postmenstruelle et ainsi de suite jusqu'au début d'une période gravidique.

Nous avons cherché à résumer par un tracé plus précis les résultats de notre étude morphologique faite sur une série d'organes mammaires de lapines. Portons comme abcisses les temps et comme ordonnées une certaine grandeur, fonction des développements des canaux galactophores et des acinis. Cette fonction D a été déterminée ainsi qu'il suit: nous savons que la glande mammaire de la lapine se développe en nappe, sur la paroi ventrale de l'animal et que l'on a pu faire des préparations étalées à plat de cet organe. Comme unité de développement nous avons choisi l'allongement longitudinal de la mamelle. Mais nous savons qu'à partir du 5e jour qui suit l'accouplement l'aire maxima est recouverte par les canaux excréteurs et que dès ce jour l'accroissement de la glande ne se manifeste que par l'apparition de nouveaux acinis, entre les ramifications des canaux excréteurs. Pour tenir compte de ce nouveau développement, inappréciable à des mesures macroscopiques, nous avons compté, dans un champ microscopique donné, le nombre moyen des acinis et le moyen diamètre (*) des lumières alvéolaires.

(*) Nous avons indiqué page 80 ce que nous entendions par moyen diamètre.

Le développement total de la glande D est la somme des développements des canaux excréteurs et des acinis.

Si a désigne l'allongement longitudinal de la glande, si d est le diamètre moyen des acinis, n le nombre moyen des acinis dans le chanp donné, D est de la forme :

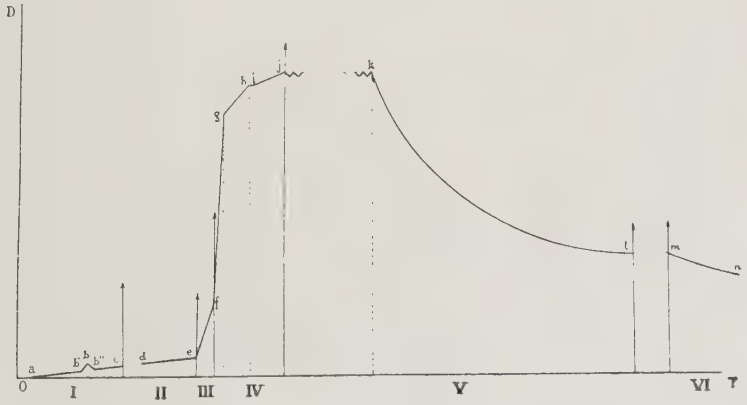
$$D = k (a + n d)$$

k étant une constante que nous prenons arbitrairement égale à l'unité.

La courbe

$$D = a + n d$$

nous donne donc une représentation de l'évolution de la mamelle. L'examen de cette courbe montre fort nettement les différentes périodes et les phases en lesquelles on peut les subdiviser.



Coupe représentant l'évolution de la mamelle chez la lapine

I. Période de développement.
II. Période impubère.
III. Période pubère.
IV. Période gravidique.
V. Période postgravidique.
VI. Période sénile.

La ligne qui joint le point *a* au point *c* indique la période de formation, c'est-à-dire les phases d'embryo-

génèse et d'orgagénèse; le crochet *b' b b''* schématise la sécrétion du nouveau-né. L'organogénèse terminée la glande entre dans la période impubère qui s'étend du point *c* au point *e*. La période impubère durant plusieurs mois, pour éviter une trop grande longueur au trait représentatif de cette période, *c d* en donne un raccourci. La ligne ascendante *e f* représente l'accroissement pubère; nous n'aurons point de phase de regression puisque chez nos animaux au premier rut a succedé une période gravidique. Cette dernière montre un développement rapide *f g*, correspondant à l'accroissement des canaux galactophores durant les cinq premiers jours de la gravidité, *g h* indique le stade de lobulation, la ligne brisée *f h* est donc la traduction de la phase cinétique. Le léger accroissement *h j* traduit la réplétion des alvéoles lors de la phase glandulaire gravidique, le point anguleux *i* traduit l'apparition au dix-neuvième jour de l'abondante sécrétion glandulaire. La cinquième période va du point *j* au point *l*, le parcours *j k* représente la période de lactation avec ses multiples petites oscillations, et le parcours *k l* caractérise la régression postgravidique. Remarquons que le point *l* a une ordonnée assez élevée, car chez la lapine les périodes de chaleurs sont assez fréquentes et ne permettent pas à la régression de se manifester davantage.

Le cycle des trois périodes de rut, gravidique, et postgravidique, se reproduit un certain nombre de fois et nous le traduisons par l'interruption *l m*. La régression sénile est dessinée par un élément de courbe qui se rapproche insensiblement de la ligne des abcisses.

Cette courbe présente avec netteté toutes les périodes de l'évolution morphologique de la mamelle de la lapine. On y distingue de plus toutes les phases en lesquelles on peut subdiviser chacune de ces périodes, sauf une pourtant : la phase de régression pubère qui le plus souvent fait défaut, car à la période de rut succède presque toujours une période gravidique.

Si nous comparons le schéma d'Halban qui concerne la mamelle de la femme au nôtre qui se rapporte à la mamelle de la lapine, nous voyons que l'évolution de cet organe se fait d'une façon identique dans les deux cas. L'étude comparative que nous avons faite chez différents animaux nous permet d'affirmer que le cycle mammaire est le même pour tous les *Placentaires*. Nous pouvons même dire qu'il est le même pour toute la série des *Mammifères*. En effet, O'Donoghue (1911) vient de faire paraître un mémoire dont nous prenons connaissance au moment de donner ce travail à l'impression, et il en résulte que les variations morphologiques de la mamelle d'un *Didelphe (Dasyurus viverrinus)* présentent la même succession de périodes. O'Donoghue a étudié l'organe mammaire aux six époques suivantes :

1° *Développement de la glande.* — Il confirme la description de Bresslau. Les ébauches mammaires primitives proviennent de la prolifération des cellules de la couche de Malpighi. De l'ébauche primitive partent des cordons pleins qui sont les ébauches des premiers canaux galactophores.

2° *Glande adulte.* — La glande est formée de six conduits principaux qui se ramifient et dont les parois

sont formées d'une double assise cellulaire. La glande est le siège d'une activité sécrétoire très lente, mais continue.

3° *Changements avant l'ovulation.* — La glande ne subit que de très légères variations.

4° *Changements pendant la grossesse.* — Le parenchyme glandulaire subit un développement très abondant. Cet accroissement est dû à une active succession de mitoses et a pour résultat la néoformation de véritables alvéoles dont les parois sont formées d'une seule strate cellulaire. Cette assise épithéliale est le siège d'un important processus sécrétoire.

L'accroissement glandulaire est presque toujours terminé avant le moment de la fixation de l'embryon.

5° *Changements après la parturition.* — La sécrétion du lait ne commence pas avant les 24 heures qui suivent la mise-bas; cette sécrétion résulte d'une activité purement sécrétoire de l'épithélium glandulaire et n'a pas de rapport avec une nécrobiose soit du cytoplasme, soit du noyau.

6° *Changement lorsque l'ovulation n'est pas suivie de gestation.* — La mamelle subit les mêmes modifications de forme que lors de la gestation, il apparaît en, plus de nouveaux conduits excréteurs toute une floraison d'alvéoles secréteurs.

Malgré l'imprécision de certains de ces résultats, on peut voir que la mamelle de *Dasyurus viverrinus* présente dans son cycle évolutif les mêmes périodes et les mêmes phases que celles que nous avons décrites chez les *Placentaires.*

Nous conclurons donc :

I) *Que la glande mammaire subit le même cycle qu'on l'étudie chez n'importe quel Mammifère : Placentaire ou Aplacentaire.*

II) *Que ce cycle comporte les six périodes que nous avons distinguées.*

DEUXIÈME PARTIE

Etude du déterminisme des différentes phases de l'évolution de la glande mammaire

L'étude morphologique faite dans la première partie de ce travail nous a montré que l'évolution de la mamelle comporte six grandes périodes. Un certain nombre d'entre elles comprennent deux phases : le cycle complet de l'évolution de la mamelle est formé d'une succession de neuf phases nettement distinctes. Chacune de ces phases présente des caractères morphologiques particuliers ; en effet les modifications de la mamelle sont de trois ordres : 1°) une hyperhémie intense, 2°) une hyperplasie glandulaire, 3°) une manifestation sécrétoire ; or l'hypérémie, qui apparaît en premier lieu, persiste pendant toute la durée des autres modifications, l'hyperplasie glandulaire peut être alors la seule variation morphologique qui caractérise un stade *(période pubère, oscillations menstruelles)*, tandis que d'autres fois au stade d'hyperplasie succède un stade de sécrétion *(période gravidique* et *période postgravidique)*. Il est dès lors logique de penser que chaque variation morphologique caractéristique d'une phase

(accroissement glandulaire ou *sécrétion glandulaire)* est sous la dépendance d'un facteur physiologique particulier.

Nous nous proposons donc dans cette deuxième partie d'étudier le déterminisme spécial de chacune de ces phases.

Avant d'exposer les conceptions actuelles sur la physiologie mammaire, nous ferons un court historique des différentes théories qui ont été émises. Cette deuxième partie comprendra donc trois chapitres : Chapitre premier : Historique. — Chapitre second : Etude des causes qui agissent sur l'évolution de la mamelle. — Chapitre troisième : Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Deux théories tendent à expliquer les modifications subies par la mamelle au cours de son évolution. La première ou théorie nerveuse attribue au système nerveux une part prédominante dans le déterminisme des variations morphologiques de la mamelle. Cette théorie peut encore être appelée théorie ancienne : elle remonte à la découverte anatomique des nerfs mammaires. Au XVII[e] siècle cette hypothèse était généralement admise (Florentini, 1653). La seconde théorie ou théorie des excitants spécifiques ou encore théorie hormonienne date des travaux plus récents de Hildebrandt (1904), de Bayliss et Starling (1906) ; on peut aussi l'appeler théorie moderne.

I. — Théorie nerveuse : Réflexe à point de départ génital.

Pendant fort longtemps on admit que la sécrétion du nouveau-né, la turgescence des seins et l'hyperplasie glandulaire de la puberté, l'accroissement glandulaire gravidique et la période postgravidique étaient

déterminés par un réflexe nerveux dont l'origine devait se trouver dans les organes génitaux.

Cette hypothèse d'un stimulus nerveux fut dans la seconde moitié du XIX[e] siècle le point de départ d'un grand nombre de recherches expérimentales. Mais presque toutes ces expériences furent relatives à la période gravidique.

a) *Expériences faites sur les nerfs périphériques.* — La première idée fut de rechercher l'action des nerfs périphériques sur la sécrétion mammaire.

Eckhard (1855), étudiant la distribution anatomique des filets nerveux de la mamelle de la chèvre, montra que tous les rameaux émanent du nerf spermatique externe. Il réséqua ce nerf au niveau du foramen ovale sur une longueur de plusieurs centimètres. Cette chèvre allaitait, et Eckhard n'observa après l'énervation aucune variation dans la quantité et le poids spécifique du lait sécrété. Cet auteur concluait que le système nerveux périphérique est sans influence sur la sécrétion lactée.

Rœhrig (1876) poursuivit ses expériences sur le même animal. Ayant curarisé une chèvre, il introduisait une sonde dans un sinus galactophore, réunissait cette dernière à une pompe aspirante et comptait le nombre de gouttes sécrétées durant un temps donné. Il étudia ensuite l'action produite par la section des trois branches du nerf spermatique externe. Leur section simple était sans effet. L'excitation électrique des bouts périphériques et centraux ne donna que de très légères variations de la sécrétion. Cependant cet auteur croyait que le système nerveux a une influence mani-

feste sur l'activité glandulaire de la mamelle, car il pensait que seule l'action vaso-motrice agit sur la sécrétion en modifiant la pression sanguine.

Laffont (1879), opérant sur des chiennes, mesurait les variations de pression de l'artère mammaire durant les excitations électriques des bouts périphériques et centraux du nerf spermatique. L'observation de modifications de pression artérielle le fit se ranger à l'avis de Rœhrig.

Quinze jours après l'apparition du travail de Laffont, de Sinéty (1879) publiait le résultat de ses expériences chez le cobaye, sur lequel il pratiquait la résection du nerf spermatique avant ou après la délivrance ; la sécrétion restant normale il adoptait les vues de Eckhard.

Heidenhain (1880) signale qu'après section du nerf spermatique la sécrétion devient plus intense chez une chienne à qui l'on a injecté du curare ; par contre son élève Partsch (1880) montre que la seule résection du nerf spermatique est sans aucune influence sur la sécrétion lactée.

Valentowicz (1888) et Mironow (1895) n'observent aucune différence, après la rescision des nerfs mammaires, dans la sécrétion mammaire d'une chèvre qui allaitait, et dans le développement de la mamelle d'une chèvre en gestation. Mironow concluait que l'isolement de la glande mammaire du système nerveux central ne supprime pas l'activité glandulaire, et qu'il doit y avoir dans la mamelle des centres périphériques qui président à son fonctionnement. Les recherches anatomo-microscopiques n'ont jamais décelé

de pareils centres: cette hypothèse de Mironow ne peut donc être admise.

b) *Expériences faites sur le système nerveux central.* — L'indépendance de la glande mammaire vis-à-vis d'une d'une action du système nerveux central fut mise en évidence d'une façon fort nette par les recherches de Goltz et de ses élèves.

Goltz et Freusberg (1873) pratiquent la rescision de la moelle lombaire chez une chienne qui conçut, mit bas à terme et allaita normalement un de ses petits.

Goltz et Ewald (1896) détruisent, chez une chienne, la moelle, depuis l'origine de la troisième paire pectorale jusqu'à la queue de cheval et purent conserver cet animal en vie pendant deux mois. Cette chienne mit bas des petits bien constitués et put en allaiter un.

Il faut rapprocher de cette expérience de Goltz et Ewald le fait suivant rapporté por Routh (1897) : " une femme se fractura la colonne vertébrale au niveau de la sixième vertèbre dorsale. La moelle à ce niveau était entièrement sectionnée. Cet accident se produisit durant le septième mois de la grossesse. La grossesse non seulement ne fut pas interrompue, mais la parturition se fit normalement deux mois après et la femme put allaiter son enfant. „

c) *Expériences faites sur le système sympathique.* — Les deux séries d'expériences précédentes faites sur les nerfs périphériques et sur la moelle ont montré l'indépendance de la mamelle vis-à-vis d'une action du système nerveux spinal. On pouvait se demander, étant donné ces conclusions, si le réflexe génito-mammaire

n'emprunte pas la voie du système sympathique. Ce fut là l'objet d'une troisième série d'expériences.

Rein (1880) isole, chez des lapines, l'utérus de ses connexions nerveuses, en enlevant le plexus hypogastrique et le ganglion mésentérique inferieur avec tous les rameaux afférents et efférents. Les lapines ainsi opérées conçurent, mirent bas et allaitèrent leurs petits.

Peister (1901) pratique l'ablation de la chaîne sympathique inférieure, la résection du nerf grand thoracique qui innerve la mamelle des lapines. Cette opération fut faite chez des lapines vierges et elle n'empêcha nullement la glande de s'hyperplasier et de sécréter.

Basch (1903) extirpe le ganglion cœliaque et sectionne le nerf spermatique chez des animaux qui donnaient du lait, il n'observa aucune différence dans l'évolution ultérieure de la mamelle; mais il fit remarquer que les fibres nerveuses du sympathique se régénèrent et cet auteur reste partisan du réflexe nerveux.

Deux autres expériences paraissent venir à l'appui de la théorie de l'indépendance de la mamelle vis-à-vis du système nerveux.

Ribbert, (1898) transplante une mamelle sous le pavillon de l'oreille chez une cobaye vierge et observe après cette greffe toutes les modifications normales de cet organe durant la gestation et l'allaitement.

Peister (1901) isole les mamelles par ablation d'un anneau musculo-cutané et pratique la résection des nerfs mammaires. Les mamelles poursuivirent leur évolution normale.

Faisons remarquer que dans ces expériences de Ribbert et de Pfister les glandes mammaires conservaient des connexions avec la chaîne sympathique par l'intermédiaire des filets nerveux qui accompagnent toujours les rameaux vasculaires.

Il parait résulter néanmoins de l'ensemble de ces diverses séries d'expériences que l'hyperplasie glandulaire et l'activité sécrétoire ne sont pas déterminées par un réflexe nerveux. Le système nerveux peut il est vrai, normalement prendre part au mécanisme du déclanchement de l'accroissement et de la sécrétion mammaires, pourtant il ne semble pas nécessaire à leurs productions. L'impossibilité d'expliquer toutes les modifications présentées par la mamelle par un réflexe nerveux à point de départ génital a fait abandonner la théorie nerveuse.

II. — Théorie des excitants spécifiques
Théorie hormonienne

Les remarquables travaux de Claude Bernard (1872) avaient démontré que certains organes ne sont pas seulement en connexions physiologiques par l'intermédiaire du système nerveux, mais encore par l'intermédiaire du système vasculaire. Huglings Jackson 1888) et Brown-Séquard (1891) insistent sur l'importance de cette proposition en montrant qu'il existe de nombreux cas où les corrélations physiologiques qui lient deux organes sont dues au transport par le milieu interne de substances chimiques excrétées par l'un d'eux et agissant électivement sur l'autre.

Cette théorie à peine émise, de nombreux auteurs tentent d'expliquer le déterminisme de l'activité sécrétoire de la mamelle par l'action sur les cellules mammaires de substances chimiques élaborées par des sécrétions internes des organes génitaux.

Stumpf (1882), Hammerbachfr (1884), Cornevin (1891) concluent que la sécrétion du lait est sous la dépendance de substances spécifiques formées au niveau des organes génitaux.

Halban et Knauer (1899) montrent que l'extirpation des ovaires pratiquée sur des animaux jeunes provoque l'atrophie des glandes mammaires.

Knauer (1900) a vu que si l'on pratique des greffes ovariennes chez des animaux récemment castrés, les mamelons et le parenchyme glandulaire se maintiennent dans le même état de développement.

Keiffer (1902) s'occupe du déterminisme de la sécrétion lactée et pense que la montée laiteuse de la mère et du nourrisson doit être attribuée à une substance du groupe des ferments solubles, élaborée par le placenta et abondonnée par ce dernier au sang maternel et au sang fœtal au moment de la parturition.

Bouchacourt (1902) rappelle que certains auteurs ont décrit au placenta des caractères d'activité sécrétoire. Il s'élabore dans le trophoblaste des granulations particulières qui seraient déversées dans le sang et apporteraient aux organes mammaires une incitation lactogène. A l'appui de cette hypothèse Bouchacourt signale que chaque fois que les femelles mangent leur délivre — fait d'observation courante chez les animaux et que quelques voyageurs ont vu chez certaines peu-

plades indigènes du Brésil, hordes de la Russie d'Asie tribus Soudanaises — la sécrétion lactée apparaîtrait plus rapide et plus intense. D'autre part, l'opothérapie placentaire, déja indiquée dans les recueils hippocratiques comme médication galactagogue, a montré à Brindeau — dont Bouchacourt rapporte les observations — une augmentation de la sécrétion lactée.

A cette hypothèse de l'action lactogène du placenta, de Sinéty (1902) objecte l'apparition d'une sécrétion lactée lors d'un avortement précoce alors que le placenta n'est pas encore complètement développé.

Knœpfelmacher (1902) tente d'obtenir des modifications morphologiques de la mamelle chez des animaux non gravides en injectant du sérum d'animaux gravides, ces essais restent négatifs.

En 1904, Hildebrandt émet l'hypothèse que le point de départ du stimulus chimique est l'œuf: " Pendant la grossesse un excitant va de l'œuf en voie de croissance à la mamelle, dont il détermine l'hypertrophie, protégeant en même temps les cellules contre les processus d'autolyse qui se manifestent avec une grande activité durant la phase de lactation. L'œuf étant éliminé, ce facteur inhibiteur de l'autolyse fait défaut, la glande hypertrophiée sécrète du lait en abondance ; peut-être a-t-elle alors l'aptitude de puiser dans le milieu interne des substances que l'œuf en voie de développement avait plus de facilité à absorber. La grossesse constituerait donc pour les mamelles, un facteur élevant leur potentialité fonctionelle, mais, inhibiteur de leur fonction. „

Frongia (1904) à la suite de différentes expériences

pense que la sécrétion lactée est sous l'influence d'un produit élaboré par l'utérus puerpéral : « L'ablation totale de l'utérus, pratiquée dans les derniers temps de la gestation et au commencement des suites de couches, a toujours donné un plus rapide épuisement de la fonction mammaire et, dans un nombre donné de cas on n'a eu qu'une tentative incomplète de cette sécrétion, sous forme d'humeur séreuse. Quant à la substitution des produits de l'utérus en involution, au moyen de l'émulsion de celui-ci injectée dans la cavité péritonéale, le résultat de l'expérience a été positif, car on a eu l'apparition de sécrétion séreuse, et, dans quelques cas de véritable sécrétion lactée, quand le traitement était appliqué à des animaux en gestation, spécialement quand ils étaient presque à terme. Au contraire hors de la période de gestation l'injection est toujours sans effet cliniquement appréciable. »

Halban (1905) a fait une étude clinique très détaillée sur le déterminisme des différentes phases du fonctionnement de la mamelle. Nous avons rapporté dans le résumé de la première partie de ce travail le schéma de l'évolution mammaire donné par cet auteur. L'examen de ce tracé permet de distinguer différentes poussées d'hyperplasie du parenchyme glandulaire (impulsions de croissance) : A) impulsion embryonnaire débutant un peu avant le terme de la grossesse et se poursuivant pendant les premiers jours de la vie extra-utérine. B) impulsion de la puberté. C) impulsion de la menstruation. D) impulsion de la grossesse.

A) *L'impulsion embryonnaire* a le même déterminisme que l'impulsion gravidique. Halban décrit le paral-

lélisme des modifications des mamelles du fœtus humain et de la mère pendant la fin de la grossesse, et il pense que ces phénomènes sont dûs à l'action des substances chimiques élaborées par le placenta. Sa théorie s'écarte de celle de KEIFFER en ce sens que la sécrétion lactée du nouveau-né et celle de la mère seraient dues à la cessation d'une action stimulante exercée par le placenta sur les glandes mammaires maternelle et fœtale. La prolifération glandulaire serait sous l'influence des substances sécrétées par l'épithélium chorial et mises en liberté dans la circulation de la mère et dans celle du fœtus. " [Thèse VIII (p. 368.)] Les substances actives de la grossesse sont élaborées par le placenta, respectivement par le trophoblaste et l'épithélium chorial „ et " [Thèse IX (p. 390.)] La première impulsion à la croissance, ou impulsion embryonnaire, doit être considérée comme l'effet des substances élaborées par le placenta. „

La cessation, après l'accouchement, de cette stimulation, permettrait aux cellules néo formées d'élaborer leur produit de sécrétion.

B) *Impulsion de croissance à la puberté.* — " C'est un fait bien connu, écrit HALBAN (p. 356) qu'à l'époque de la puberté, la mamelle de la femme subit un développement notable. Cet accroissement est provoqué par une substance élaborée par la glande germinative. Le développement de la glande mammaire appartient à la série des caractères sexuels qui sont sous la dépendance de la grande germinative. Seule, la présence d'un tel organe en activité fonctionnelle peut permettre un complet développement de la mamelle. J'ai pu dé-

montrer dans un travail antérieur qu'il faut qu'un organe sexuel — testicule ou ovaire — fonctionne pour que la mamelle se développe. Cette loi de l'action protective similaire des glandes germinatives, mâle et femelle, est sans conteste démontrée par l'état des pseudo-hermaphrodites mâles offrant un assez grand développement de la mamelle, et par les gynécomastes chez lesquels au temps de la puberté les mamelles se développent sous l'action des substances élaborées par les testicules comme elles le feraient sous l'influence de substances ovariennes.

Chez la femme normale la glande germinative, l'ovaire, représente le centre trophique de l'accroissement de la mamelle. Après la castration de jeunes animaux femelles l'accroissement ultérieur fait défaut [Hegar (1878), Kehrer (1901)], après castration et postérieurement transplantation des ovaires, la mamelle se développe comme d'ordinaire [Halban (1901), Knauer (1900)]. Ces expériences de transplantation plaident en faveur de l'action protective des subtances élaborées par la glande germinative (sécrétion interne). Il s'ensuit que "[Thèse I (p. 356)] l'impulsion à la croissance de la mamelle de la femme, lors de la puberté, dépend des substances élaborées par l'ovaire „.

C) *Impulsion de croissance lors de la menstruation.* — Halban montre que c'est encore l'ovaire qui détermine les oscillations menstruelles de la mamelle. On sait qu'après une castration totale les périodes cataméniales et les phénomènes concomitants disparaissent, tandis que lors de l'ablation de l'utérus seules les

menstruations cessent alors que les manifestations des autres organes persistent (molimina menstrualia).

A chaque période menstruelle on observe un gonflement des seins et quelquefois une légère sécrétion. Cette dernière se manifeste même chez des individus vierges [Scanzoni (1853), Gauthier (1904)]. En général les femmes se pleignent de tension légèrement douloureuse au niveau des mamelles. Ces faits traduisent des modifications tissulaires " [Thèse II (p. 359)]. Les changements menstruels de la glande mammaire dépendent de subtances chimiques qui proviennent de l'ovaire „.

D) *Impulsion de croissance lors de la gestation.* — Halban rejette tout d'abord l'idée que le corps jaune, comme l'avait pensé Frænkel (1903), puisse jouer un rôle dans la grossesse. " Il existe des faits tellement simples qui contredisent cette supposition que je trouve superflu la démonstration si compliquée que l'on a voulu en faire par des expériences „. Les ovariotomies doubles, pratiquées lors de la gestation, laissent, d'après cet auteur, la glande mammaire se développer, et à l'appui de cette affirmation il rapporte toute une série d'opérations pratiquées par Mainzer (1895), Fellner (1904), Thornton (1886). De ces faits, Halban conclut (p. 363 : " [Thèse III] Pendant la grossesse les ovaires ne représentent plus, comme c'est le cas en dehors de cette période, le centre trophique des autres portions de la sphère génitale et de la glande mammaire. Leur fonction dans ce sens, est sans importance pendant la grossesse „ et " [Thèse IV] Les ovaires n'ont aucune influence sur l'hyperplasie de la glande

mammaire lors de la grossesse et sur la sécrétion lactée „.

Halban se demande alors d'où peuvent provenir les subtances actives de la grossesse et fait le raisonnement suivant. Ces substances ne proviennent ni de l'organisme maternel, ni de l'organisme fœtal ; si ces substances étaient élaborées par l'organisme maternel, on comprendrait, qu'après la parturition, l'involution puerpérale se manifeste chez l'enfant, celui-ci étant séparé de la source de ces substances ; mais on ne comprend pas pourquoi l'involulion maternelle s'établit au même moment. Si ces substances étaient élaborées par le fruit, elles pourraient provenir soit des produits du métabolisme du fœtus, soit d'une sécrétion particulière : " [Thèse VI (p. 365)] Les changements de la glande mammaire, lors de la grossesse, ne peuvent être déterminés par les produits du métabolisme fœtal, car ils persistent malgré la mort déjà lointaine du fruit. „ Les modifications de la mamelle ne peuvent être imputées à une sécrétion fœtale, car dans les cas de môles vésiculaires on observe tous les symptômes de grossesse, en particulier une hyperplasie mammaire et une sécrétion lactée lors de l'expulsion de la môle " [Thèse VII (p. 366)] Le fruit ne joue aucun rôle dans le déterminisme des réactions gravidiques „. " Il faut donc par exclusion admettre — l'organisme maternel et l'organisme fœtal ne pouvant être mis en cause — que les substances actives de la grossesse sont élaborées par le placenta „.

Halban pense, en résumé, que les accroissements du parenchyme glandulaire sont conditionnés par

l'activité de l'ovaire sauf pendant la période gravidique, durant laquelle l'hyperplasie mammaire est conditionnée par le placenta.

Pour mieux établir cette théorie, Halban fait un parallèle clinique des actions de l'ovaire et du placenta, en particulier il étudie leur répercussion sur la glande mammaire. Sous l'influence des subtances élaborées par ces deux organes on observe des hémorragies dans divers viscères lors de la puberté et des périodes menstruelles comme à l'époque de la grossesse. [Thèse X (p. 376)] " Les subtances sécrétées par les ovaires ou le placenta provoquent des hémorragies „. D'autre part, toutes les modifications présentées par l'organisme lors de la puberté ou des oscillations menstruelles se retrouvent lors de la grossesse, mais elles sont amplifiées. Comme l'ovaire conditionne la puberté et les oscillations menstruelles tandis que c'est le placenta qui conditionne la grossesse Halban conclut : [Thèse Xl (p 377)] " Les substances d'origines ovariennes et placentaires exercent des actions très semblables, seulement l'effet des substances placentaires est notablement plus intense „. Il résulte, ajoute cet auteur, de ces considérations que tous les organes nécessaires à la gestation et à la nutrition du fruit post-partum, en particulier la glande mammaire, sont sous l'influence trophique de l'ovaire sauf pendant la grossesse où le placenta assume la fonction de l'ovaire. Les deux organes (ovaire et placenta) sécrètent des substances qui agissent semblablement sur la glande mammaire, avec cette seule différence que l'action des substances placentaires se manifeste avec

beaucoup plus d'intensité. Les castrations doubles pratiquées lors de la grossesse montrent que l'ovaire a perdu sa valeur de centre trophique pour la transmettre au placenta (p. 378).

Halban en arrive à se demander si les ovaires jouent un rôle quelconque pendant la grossesse (p. 378). Tout au plus peut-on supposer que l'existence de l'ovaire est nécessaire jusqu'au moment de l'apparition des cellules déciduales (p. 380). Nous ne pouvons suivre à ce sujet, la totalité du raisonnement de Halban qui aboutit à cette conclusion [Thèse XII (p. 381)]. " Le placenta prend à sa charge pendant la grossesse la fonction protective de l'ovaire et en accroît l'intensité ".

Halban, ayant ainsi posé et discuté le problème du déterminisme des différentes phases d'accroissement de la glande mammaire, cherche à résoudre une dernière question : celle du déterminisme de la sécrétion lactée après le part. Il fait tout d'abord remarquer qu'il est nécessaire pour que la glande sécrète qu'elle ait subi un développement suffisant. Ceci résulte clairement de l'observation des montées laiteuses qui font défaut lors d'avortements ovulaires et sont au contraire fort nettes lorsque des avortements se produisent après le troisième mois de la gestation. La sécrétion lactée normale apparaît quelques jours après la parturition ; c'est donc aux seuls événements qui se déroulent à ce moment que l'on peut attribuer l'action sécrétogène qui retentit sur la glande mammaire. Cette impulsion peut avoir lieu *par voie nerveuse* ou *par voie sanguine.*

a) *Par voie nerveuse.* — Les faits suivants démontrent

qu'il existe des relations nerveuses entre la glande mammaire et l'utérus.

1° L'irritation et la succion du mamelon provoque chez certaines femmes des sensations de jouissance [Busch (1869), Temesvary (1903)]. On peut noter une érection du clitoris, la contraction de la musculature du plancher du bassin et la sécrétion des glandes de Bartholin.

2° L'irritation du sein peut provoquer, chez des femmes atteintes d'aménorrhées, des hémorragies utérines (Paterson, 1870);

3° L'irritation du mamelon peut produire chez une femme enceinte des contractions utérines;

4° La mise au sein de l'enfant provoque des contractions utérines et hâte l'involution puerpérale (Temesvary et Bæcker, 1889), etc.;

5° Une lactation trop prolongée peut amener une hyperinvolution de l'utérus;

6° La lactation aurait aussi une influence favorable sur la régression des myômes (Howitz, 1895).

Ces faits prouvent qu'il existe des actions transmises par le système nerveux depuis la glande mammaire jusqu'à l'utérus. Mais l'inverse n'est nullement démontré et on ne peut supposer que des excitations nerveuses partent de l'utérus pour apporter à la mamelle une incitation lactogène. Il existe d'ailleurs des observations qui montrent que l'utérus ne joue aucun rôle dans la sécrétion lactée. Lambret (1901) relate le cas d'une femme à qui on a extirpé l'utérus à la fin de la grossesse et qui a pu tout de même nourrir son enfant. Pinart (1901) observe le même fait après l'o-

pération de Porro. Hildebrandt (1904) décrit une césarienne vaginale suivie d'extirpation totale à cause d'un cancer du vagin. Malgré cela la sécrétion lactée est apparue quatre jours après ; dans un autre cas le même auteur a extirpé l'utérus à cause de myômes, la sécrétion lactée est apparue quelques jours après l'opération. Halban lui-même rapporte un cas de césarienne suivie d'hysterectomie supra-vaginale avec castration double suivie d'un allaitement normal et en déduit : [Thèse XII, (p. 387)] " L'utérus ne peut être considéré comme le point de départ de l'incitation lactogène, car nous voyons que la sécrétion lactée apparait toujours qu'il y ait un utérus ou non. „ Les expériences (Goltz et Ewald, Eckard, etc.) que nous avons signalées au début de ce chapitre historique ne permettent pas d'admettre une influence nerveuse et font l'objet de la thèse XIV (p. 388). " Le déclanchement de la sécrétion ne peut être provoqué par des impulsions nerveuses. „

D'autre part la sécrétion lactée n'est pas déterminée par la succion [Thèse XV, (p. 390)]. " La sécrétion lactée n'est pas déterminée par l'acte de la succion. Celui-ci n'a qu'une action favorisante sur une sécrétion déjà existante ; autrement dit il l'entretient. „

b) *Impulsion par voie sanguine.* — On peut distinguer deux processus suivant lesquels la voie sanguine pourrait intervenir dans le déterminisme de la sécrétion lactée : 1° par des changements dans la quantité du sang ; 2° par des changements dans la qualité du sang.

1° Changements quantitatifs. — La sécrétion lactée

serait déterminée par un afflux de sang plus grand au niveau des mamelles aussitôt après le part. Freund (1883) montre que l'utérus se rétracte à partir du quatrième jour et on pourrait admettre que l'expulsion d'une grande quantité de sang hors des vaisseaux utérins joue un rôle dans la montée laiteuse. Les observations citées plus haut. montrent fort bien que la sécrétion a lieu même lorsque l'utérus a été enlevé. Il faut donc rejeter cette hypothèse de Freund.

Schœn modifie cette manière de voir en disant que le fruit étant expulsé, une plus grande masse de sang peut alors se porter vers les seins et provoquer la poussée laiteuse. Halban réfute cette hypothèse en montrant que lors de certains avortements du troisième mois on observe déjà une montée laiteuse alors que la circulation utéro-placentaire n'est pas encore intense; de plus chez certains animaux (la lapine) la sécrétion apparaît avant la mise-bas. [Thèse XV, (p. 393)] " On ne peut donc admettre que ce soient des modifications de la quantité du sang qui représentent la cause déterminante de la sécrétion lactée. „

2° Changements qualitatifs. -- On est donc amené, écrit Halban, par exclusion à penser que la sécrétion lactée est provoquée par un changement qualitatif du sang.

L'extirpation de l'utérus gravide avant le moment du travail d'expulsion du fruit n'enraye pas la sécrétion lactée; la sécrétion lactée apparaît chez certains rongeurs avant l'accouchement; la sécrétion lactée peut apparaître chez la femme avant la parturition lors de la mort du fruit, donc [Thèse XVI (p. 394)]

" l'acte de l'accouchement n'est pas la cause de l'apparition de la sécrétion lactée. „

Il ne reste plus à Halban que trois hypothèses à envisager :

a) Ou c'est le fruit qui détermine la sécrétion lactée, *b*) ou bien c'est la disparition du fœtus qui provoque l'incitation galactogène ; *c*) ou enfin c'est la chute du placenta.

L'observation courante de la montée laiteuse qui suit l'expulsion d'un fœtus mort déjà depuis quelque temps exclut l'idée que c'est à une sécrétion fœtale qu'il faut attribuer le pouvoir de déclancher la sécrétion lactée de la mère ; ce n'est pas à son expulsion même qu'il faut l'attribuer, car on peut voir une première montée laiteuse lors de la mort du fœtus. C'est donc à la déhiscence placentaire ou ce qui revient au même à la cessation de son activité lorsque le fœtus meurt in utero qu'on doit attribuer le déterminisme de la sécrétion lactée.

Pour étayer cette dernière conclusion Halban fait une étude d'anatomie comparée des organes génitaux chez tous les mammifères, nous ne pouvons le suivre ici dans ce long développement.

Halban s'est beaucoup moins préoccupé de faire admettre ses thèses par la voie de l'expérience que par celle de l'induction. Ce fut là son erreur. Disons tout de suite que son travail renferme de nombreuses interprétations erronées, dues surtout à ce qu'il n'a pas serré d'assez près la succession des phénomènes d'accroissement et de sécrétion. C'est ainsi qu'il néglige totalement la phase colostrale dont l'importance est

cependant capitale. Si, pourtant nous avons tenu à donner une analyse complète de l'ouvrage de Halban c'est qu'il renferme un grand nombre d'observations cliniques fort bien détaillées et très intéressantes qui nous permettront lors de notre exposé des faits de confirmer les conceptions actuelles sur la physiologie mammaire, basées sur l'expérimentation.

Foges (1905), Cramer (1906), Bond (1906) montrent que, quelques semaines après des transplantations d'ovaires, la mamelle présente les mêmes oscillations aux périodes menstruelles alors que dans les cas de castration simple sans transplantation les mamelles s'atrophient définitivement; de plus l'hysterectomie simple sans ablation des ovaires permet aux mamelles de continuer leur évolution. Ces auteurs confirment donc les expériences de Ribbert et Knauer et leur conclusion est que le développement de la mamelle se trouve sous la dépendance de l'ovaire et non de l'utérus.

Starling et Bayliss (1906) dans leur travail sur les coordinations chimiques avaient émis l'hypothèse qu'il existe des organes sécrétant des substances — hormones — ayant une action dynamique sans posséder d'énergie propre. Ces hormones peuvent jouir d'une propriété inhibitrice de l'activité spécifique de certaines cellules, elles agissent comme des alcaloïdes ne donnant pas lieu à la formation d'anticorps.

C'est sur ce principe que Starling et Lane Claypon (1906) s'étaient basés pour rechercher le facteur qui détermine l'hypertrophie de la mamelle et sa sécrétion. " On ne peut admettre l'hypothèse que quelque subs-

tance stimulante spéciale est formée dans l'utérus en involution ou dans les ovaires, après la parturition; en effet, l'opération de Porro pratiquée pendant la période d'allaitement ne produisit aucun arrêt de la sécrétion lactée. Afin d'élucider ce point nous avons fait un grand nombre d'opérations sur des lapines gravides. L'utérus, les cornes utérines, et les ovaires furent enlevés à différents stades de la grossesse. Chez la lapine la grossesse dure de 28 à 30 jours. Si on pratique l'opération au 10e jour ou un jour avant le 14e jour, le développement de la glande mammaire cesse et fait place à une régression. Le lait n'apparaît pas dans la glande et à la fin d'une paire de mois la mamelle est redevenue comme celle d'un animal vierge. Si d'autre part l'opération est faite après le 14e jour, on peut deux jours après l'opération exprimer un peu de lait des mamelons montrant qu'ici, comme chez l'homme, le facteur effectif du déterminisme de la lactation n'est pas l'absorption des substances élaborées par les ovaires ou l'utérus en involution, mais la disparition d'un certain stimulant qui normalement procéde des organes ou du fœtus de l'animal gravide „.

Ces auteurs ont, d'autre part, observé que l'extirpation des ovaires chez les lapines n'a aucune influence sur l'évolution de la grossesse si elle est pratiquée après le 14e jour et qu'elle est suivie d'un avortement et d'une régression de la mamelle si on l'effectue dans la première moitié de la période gravidique; malgré cela, ils rejettent, comme Halban, l'idée que le développement de la mamelle peut être conditionné par

un excitant spécifique d'origine ovarienne. " La croissance des ovaires est principalement marquée dans le premier tiers ou la première moitié de la grossesse. Après ce temps les corps jaunes et les ovaires diminuent de volume. Mais d'autre part, la glande mammaire, dont la croissance est marquée aussitôt après la fécondation, subit un développement de plus en plus rapide au fur et à mesure que la grossesse s'avance. L'accroissement de la mamelle est donc beaucoup plus grand pendant la seconde moitié de la grossesse que pendant la première. De plus, de nombreux exemples montrent que chez la femme, l'extirpation des deux ovaires n'empêche pas nécessairement le cours de la grossesse et le développement de la mamelle. „ Il semble donc que la source de l'hormone mammaire ait son siège dans un des produits de la conception : le fœtus ou le placenta ; ou bien dans ces deux organes.

Lane Claypon et Starling pensèrent que si l'un de ces organes est le siège de la production d'une hormone déterminant la croissance de la glande mammaire, il doit être possible de l'extraire et en l'injectant à un animal vierge d'obtenir les variations glandulaires qui caractérisent la grossesse. Ils imaginèrent pour vérifier cette hypothèse quatre séries d'expériences ; ils préparèrent des émulsions dans l'eau physiologique d'ovaires, d'utérus, de placenta, de fœtus soit seul, soit avec le placenta ou la muqueuse utérine et les injectèrent à des lapines vierges. Ces auteurs observèrent que tandis que les injections d'extraits d'ovaire, de placenta, et d'utérus n'ont aucune action sur le développement de

la glande mammaire, les injections d'extraits de fœtus provoquent un développement de la mamelle comparable à celui de la grossesse. Les canaux galactophores s'étalent et les acinis apparaissent plus nombreux. Cependant dans toutes les expériences où le résultat fut positif, il faut remarquer que la croissance produite reste toujours faible vis à-vis de la quantité de matériel employé pour l'injection. " Nous avons donc le droit de conclure, écrivent ces auteurs, que dans les circonstances normales l'hormone qui est responsable de la croissance de la glande mammaire pendant la grossesse est élaborée pendant le développement de l'embryon.„ Ces expériences n'ont pu mettre en évidence l'organe fœtal qui élabore cette hormone.

En résumé, Lane Claypon et Starling concluent que le développement gravidique de la mamelle est dû à l'action d'un stimulus chimique spécifique sécrété par l'œuf fécondé. La sécrétion de cette substance augmente avec la croissance du fœtus: ceci expliquerait le plus grand développement de la mamelle à la fin de la période gravidique. L'apparition du lait serait due à la disparition de cette substance.

Heape (1906) fait de justes objections à la théorie de Lane Claypon et Starling: Le développement de la mamelle se manifeste à chaque période cataméniale et est surtout marqué au début de la grossesse alors que le fœtus ou l'œuf fécondé ne peuvent avoir sur les mamelles aucune influence. Cet auteur a vu d'autre part des chiennes vierges qui lors de la puberté (rut) présentaient un très fort développement mammaire et quelquefois de la sécrétion lactée. Pour Heape le

stimulus qui commande le mécanisme de l'accroissement mammaire provient de l'ovaire.

Marschal et Jolly (1906) attirent l'attention sur les variations morphologiques de la mamelle lors des périodes menstruelles et font remarquer qu'un léger accroissement du parenchyme de la mamelle correspond à l'époque de la rupture du follicule de de Graaf et à la période de formation du corps jaune.

Foges (1908) montre que le développement de la mamelle dépend de l'état fonctionnel de l'ovaire et non de celui de l'utérus; puisqu'en pratiquant des ovariotomies doubles sur de jeunes animaux, chattes et lapines, la mamelle ne poursuit pas son évolution, alors qu'au contraire après extirpation de l'utérus seul, la mamelle persiste et continue son cycle évolutif. De plus cet auteur remarque que si la sécrétion interne d'un ovaire, en état fonctionnel normal, est nécessaire au développement de la glande, elle ne l'est pas pour la production du lait; que bien plus l'ablation de l'ovaire favorise et augmente la sécrétion lactée.

C. Foa (1908) reprenant les expériences de Lane Claypon et Starling observe que des injections d'extraits de fœtus homologues ou hétérologues (c'est-à-dire des extraits de fœtus de même espèce ou d'espèce différente à celle de l'animal auquel on fait l'injection) déterminent l'hypertrophie et la sécrétion des mamelles d'une lapine vierge.

Cramer (1909) combat l'hypothèse d'Halban au sujet de l'apparition de la sécrétion lactée. Ce n'est pas le terme de la grossesse qui détermine par suite de la disparition des stimulus chimiques placentaires l'appa-

rition de la sécrétion lactée, mais bien l'acte de la succion du mamelon par le nouveau-né.

Ferroni (1909) fit pratiquer par son élève Satta des injections d'extraits placentaires à des animaux durant la période de sécrétion lactée. Ces injections semblent plutôt déterminer une augmentation qu'un arrêt de la sécrétion.

Basch (1909) a fait deux séries d'expériences. Dans la première il injecte à des animaux multipares dont la sécrétion lactée est suspendue des extraits placentaires homologues ou hétérologues. Il a toujours observé à la suite de ces injections des processus d'activité sécrétoire, d'autant plus intense que la mamelle examinée était plus voisine du point de l'injection. D'autre part en implantant des fragments de placenta sous la peau il obtenait une sécrétion lactée. Dans sa seconde série d'expériences Basch pratique chez des chiennes vierges une double ovariotomie, puis il transplante sous la peau du dos de ces chiennes vierges les ovaires de chiennes gravides. Quatorze jours après cette double opération les mamelles présentaient un léger accroissement ; six semaines après, quoique les ovaires implantés aient dégénérés, les mamelles étaient dans le même état que celles d'une chienne normalement gravide. Enfin huit semaines après l'opération il fit des injections d'extraits placentaires et les mamelles sécrétèrent du lait.

Ancel et Bouin (1909 *a,b,c*) étudiant la fonction du corps jaune exposent leur méthode de recherches *(a)*, puis montrent l'action du corps jaune vrai sur l'utérus *(b)* et sur la glande mammaire *(c)*. " Pour étudier l'action

du corps jaune de la gestation, nous avons déterminé sa formation chez des lapines vierges par coït avec un mâle rendu expérimentalement aspermatogène. Dans ces conditions les glandes mammaires se développent très vite, atteignent leurs dimensions maxima vers le quatorzième jour après l'accouplement et régressent ensuite très lentement. „ Dans ces expériences la glande mammaire présente donc une période d'accroissement qui coïncide avec la durée de la période d'activité du corps jaune. " Il existe donc un parallélisme étroit entre l'évolution du corps jaune et celui de la glande mammaire dans nos expériences. Comme le corps jaune est le seul facteur nouveau apparu dans l'organisme, nous pouvons conclure que le développement de la glande mammaire que nous avons observé est conditionné par le corps jaune. „

Lederer et Prisbram (1910) reprennent l'étude de l'influence sur la sécrétion du lait de divers extraits d'organes injectés dans le sang. Pour ces auteurs les injections d'extraits placentaires sont excito-sécrétrices et leur action serait spécifique.

Basch (1910) dans un nouvel article rappelle ses expériences faites avec des extraits placentaires. Il confirme ses résultats par l'observation du cas des deux sœurs pygopages Rosa et Josepha blazek. L'une des deux sœurs fut enceinte et accoucha. Les mamelles des deux sœurs subirent le même accroissement et manifestèrent la même activité sécrétoire. Ces deux sœurs n'avaient aucun organe commun, c'est donc là un cas de parabiose naturelle qui montre que le système nerveux n'intervient pas dans le déterminisme

des modifications mammaires. Basch en conclut que l'accoissement des mamelles est sous la dépendance d'une sécrétion ovarienne et l'apparition du lait sous l'influence d'une sécrétion placentaire.

Lombroso et Bolaffio (1910) cherchent alors la solution du déterminisme des fonctions mammaires en employant la méthode de la parabiose (union de deux animaux au moyen d'une large anastomose des cavités abdominales). Ils unirent des lapines vierges avec des lapines pleines, au commencement de la gestation. Il ne survint aucune modification dans les mamelles des lapines vierges. D'autre part ils observèrent un couple de rats femelles unies en parabiose. Ces deux animaux furent fécondés à vingt jours d'intervalle. Lorsque la première parturition eut lieu, les mamelles de la deuxième rate encore gravide ne présentaient aucune variation. Ces auteurs concluent au rejet de la théorie hormonienne.

Tandler (1910) conclut que la croissance des mamelles aux différentes périodes de son évolution est sous la dépendance de l'ovaire.

Biedl et Kœnigstein (1911) montrent que des irritations de voisinage (abcès) peuvent dans certains cas provoquer la sécrétion lactée chez des multipares, il en résulte que les expériences de Basch (1909) ne sont pas le moins du monde démonstratives.

Franck et Unger (1911) critiquent les différentes théories émises. Ils pensent que le dévéloppement de la mamelle est sous la dépendance d'une sécrétion interne ovarienne, mais ne peuvent se rendre compte du mode d'apparition de la sécrétion lactée.

Angel et Bouin (1911, *a*) estiment qu'avant d'entreprendre une étude du déterminisme du développement et de la sécrétion de la glande mammaire il faut faire une étude approfondie de la succession des modifications morphologiques que présente cet organe. Ces auteurs donnent alors le tableau des périodes et des phases par lesquelles passe successivement la glande mammaire. C'est cette étude morphologique que nous avons développée dans la première partie de ce travail, aussi n'y reviendrons-nous pas ici. Angel et Bouin ont montré que la période gravidique comporte deux phases, une phase d'accroissement et une phase glandulaire. Ils démontrent dans leurs mémoires (1911 *a* et *c*) que la phase de développement gravidique est conditionnée par le corps jaune (nous donnerons cette démonstration dans le chapitre suivant). Ces auteurs (1911 *b*) découvrent dans le muscle utérin de la lapine gestante une nouvelle glande à sécrétion interne et émettent l'hypothèse qu'il faut chercher dans cette glande la source de l'hormone qui conditionne la sécrétion lactée.

O'Donoghue (1911) fait paraître un travail sur l'évolution morphologique de la mamelle d'un *Didelphe (Dasyurus viverrinus)* et montre que le développement de cet organe est imputable à une sécrétion interne de l'ovaire. Quand au déterminisme de la sécrétion lactée aucune théorie écrit cet auteur, ne peut encore l'expliquer.

Angel et Bouin (1912) provoquent expérimentalement l'apparition de la seconde phase gravidique (phase glandulaire) et montrent que l'hormone qui la condi-

tionne provient très vraisemblablement de la glande myométriale.

Il résulte de l'exposé de ces recherches que, malgré les divergences d'opinions des auteurs, les différentes phases étudiées par eux sont conditionnées par des excitants chimiques, par des hormones, qui sont les produits de sécrétion de divers organes du tractus génital.

Lombroso et Bolaffio, ayant employé la méthode expérimentale de la parabiose, sont les seuls auteurs qui rejettent la théorie hormonienne. Le résultat de leurs expériences est pourtant infirmé par l'observation de ce cas de parabiose naturelle présenté par les deux sœurs pygopages.

Les variations morphologiques de la mamelle ne sont donc pas conditionnées par des réflexes nerveux génito-mammaires, mais par des stimulus chimiques d'origine génitale.

CHAPITRE II

Étude des causes qui agissent sur l'évolution de la mamelle

Dans le chapitre historique qui précède, nous avons vu que la théorie hormonienne permet de concevoir le déterminisme des variations morphologiques de la mamelle. Cependant les auteurs ne sont pas d'accord sur l'origine des hormones qui conditionnent l'accroissement et la sécrétion mammaire. Cela tient à ce que les physiologistes ont voulu étudier le déterminisme des variations subies par la mamelle, — ce que certains appellent le déterminisme de l'activité morphogène — sans faire d'étude morphologique préalable. Il était donc nécessaire avant d'entreprendre l'étude physiologique de la mamelle de la faire précéder d'une étude morphologique détaillée. Ayant décrit dans notre première partie la chronologie et la caractéristique morphologique des stades successifs par lesquels passe la glande mammaire nous pouvons maintenant nous proposer de rechercher le déterminisme de chacune des phases que nous avons distinguées.

I. — PÉRIODE DE DÉVELOPPEMENT

Cette première période, qui dure pendant toute la vie intra-utérine et se prolonge pendant le premier

mois de la vie extra-utérine, est caractérisée par l'apparition de l'ébauche mammaire : *phase d'organogénèse* et par des manifestations sécrétoires qui débutent chez le fœtus et se marquent chez le nouveau-né par un léger écoulement laiteux : *phase de sécrétion du fœtus et du nouveau-né.*

De ces deux phases, seule la seconde nous intéresse maintenant ; la première, en effet, relève des grands problèmes de l'ontogénèse et de la phylogénèse dont l'étude ne saurait prendre place dans un aperçu physiologique.

Phase de sécrétion du fœtus et du nouveau-né

Cette phase se caractérise par l'élaboration d'une véritable sécrétion lactée. Nous avons fort insisté pour mettre en évidence que cette sécrétion — qui a tant intrigué les chercheurs qu'on l'a appelé sécrétion sorcière — débute chez le fœtus et se poursuit chez le nouveau-né.

Cette observation a une énorme importance pour l'étude du déterminisme de cette phase, car elle montre fort nettement que les glandes mammaires du fœtus et de la mère subissent parallèlement les mêmes processus histologiques. Il est, dès lors, logique de penser qu'une même action est déterminée par un même facteur, sans doute une sécrétion interne qui s'échange au niveau du placenta entre les deux organismes maternel et fœtal.

L'apparition de cette sécrétion pendant la vie intra-utérine ne permet pas d'admettre les théories de Keiffer et Halban.

En effet, KEIFFER pense que cette sécrétion est sous la dépendance d'un ferment soluble élaboré par le placenta et abandonné par lui lors de l'accouchement, ce qui n'expliquerait pas la sécrétion du fœtus. HALBAN admet que la cessation, après l'accouchement, de l'action placentaire permettrait aux cellules néoformées d'élaborer leur produit de sécrétion. Or, la sécrétion lactée apparaît chez le fœtus (sécrétion fœtale) et chez la mère avant la parturition (phase glandulaire gravidique), ceci infirme l'hypothèse d'HALBAN : le placenta élaborant des substances stimulantes de la prolifération glandulaire et inhibitrices de la sécrétion, cette sécrétion ne devrait apparaître qu'après l'accouchement. HALBAN prévoit cette objection, ayant en effet observé que la sécrétion du nouveau-né apparaissait déjà chez le fœtus, c'est-à-dire débutait avant la naissance. Aussi pour étayer sa théorie est-il obligé de faire une nouvelle hypothèse, il admet que le placenta cesse son action chimique inhibitrice de la sécrétion mammaire un certain temps avant le terme de la grossesse. Comme nous le verrons lors de l'étude de la période gravidique, cette hypothèse n'est pas fondée. Cependant, nous pouvons logiquement émettre l'hypothèse que le stimulus qui déclanche l'activité glandulaire de la mamelle du fœtus et du nouveau-né est le même que celui qui détermine la phase glandulaire gravidique par laquelle passe la mamelle de la mère.

II. — PERIODE IMPUBÈRE

La glande mammaire s'accroît d'une façon insensible durant toute la période infantile. Le tractus génital

est d'ailleurs en période de repos. L'ovaire présente des follicules à divers stades de leur période d'accroissement.

La mamelle, pendant cette période, est donc, au point de vue fonctionnel, à peu près inactive. Les cellules épithéliales des quelques acinis déjà formés ou des renflements terminaux des canaux galactophores élaborent cependant un léger exsudat granuleux. C'est une manifestation de la vitalité de ces cellules épithéliales, mais non une élaboration glandulaire spécifique.

Les deux faits cytologiques qui caractérisent cette période sont le maintien de la glande dans l'état de développement antérieur et la légère sécrétion élaborée par les portions distales de la glande. Ces faits prouvent que la glande mammaire ne reçoit aucune impulsion et de croissance et de sécrétion. On pourrait croire que la mamelle durant cette période impubère est libérée de toute influence. Il n'en est pourtant rien ; les organes mammaires sont manifestement sous la dépendance des ovaires. En effet, les ovariotomies doubles pratiquées sur des jeunes animaux ont montré que les portions distales des canaux galactophores ainsi que les quelques acinis qui peuvent y être appendus, non seulement ne sécrètent plus, mais disparaissent ; la glande mammaire se réduit alors à quelques canaux galactophores courts centrés autour du mamelon ; alors que les hysterectomies simples, sans ablation des ovaires, laissent la glande mammaire poursuivre son évolution (Knauer, Foges). Il ressort de là que l'existence des mamelles, même pendant cette

période impubère, période inactive par excellence, est sous l'influence des ovaires. Nos connaissances ne nous permettant pas d'approfondir davantage le déterminisme de cette influence, tout ce que nous pouvons dire c'est que la présence d'un ovaire jeune, c'est-à-dire présentant les transformations caractéristiques de cette époque (accroissement des follicules de DE GRAAF) est nécessaire pour maintenir la glande mammaire dans l'état où l'a laissée la période précédente.

III. PÉRIODE PUBÈRE

La période pubère débute au point de vue mammaire par un accroissement limité du parenchyme glandulaire. Ce développement concorde avec la fin de la phase d'accroissement des follicules de DE GRAAF. Les expériences, déjà citées, de KNAUER, HÉGAR, HALBAN, FOGES (castration de jeunes animaux) montrent très nettement que cette phase de développement est sous la dépendance d'une sécrétion ovarienne. L'étude parallèle que nous avons faite de la mamelle des deux variétés de mammifères, distinguées par ANCEL et BOUIN, les uns à ovulation provoquée par le rapprochement sexuel *(lapine)*, les autres à ovulation spontanée et périodique *(femme)* nous permet de rechercher d'une façon plus précise le facteur qui, apparaissant à ce moment, conditionne le développement pubère.

Chez les animaux à ovulation non spontanée chez qui la rupture folliculaire ne se produit qu'après le coït, on ne peut dire que le développement pubère — lequel précède manifestement l'accouplement — est imputable à une sécrétion interne du corps jaune, puisque

ce dernier n'existe pas encore. Cet accroissement ne peut être conditionné que par la glande interstitielle ou par le follicule arrivé au terme de sa période d'accroissement. Or, les cellules de la glande interstitielle ne présentent, soit lors de l'apparition des premiers symptômes des chaleurs, soit en pleine période de rut aucune modification : que la glande interstitielle soit peu abondante ou au contraire volumineuse, elle conserve les mêmes caractères sans qu'on puisse observer aucun changement morphologique ou cytologique.

Par contre, le follicule arrivant à maturité, présente de nombreux changements. Il forme à ce moment une saillie vésiculaire à la surface de l'ovaire, et présente une congestion très intense. Certains de ses éléments, les cellules de la thèque interne, subissent d'importantes transformations [Van der stricht (1901), Mlle Niskoubina (1909)]. Ces cellules qui présentaient déjà, lors de la période d'accroissement des follicules, des caractères d'activité sécrétoire, augmentent de volume lors de la maturité du follicule et prennent l'aspect d'éléments glandulaires très actifs. La vascularisation de la thèque interne devient intense, et les capillaires dilatés sont accompagnés par des traînées ou des amas de cellules de la thèque. Le cytoplasme des cellules thécales traduit par la présence de nombreuses granulations son activité sécrétoire. C'est donc une glande à sécrétion interne qui apparaît avant la rupture folliculaire. Mlle Niskoubina a d'ailleurs montré que ces éléments de la thèque interne se retrouvent à la périphérie du corps jaune qui remplace

le follicule dès la déhiscence ovulaire, ces cellules thécales ont alors pris les caractères des cellules lutéïniques ou osmophiles.

L'observation des animaux à ovulation provoquée, nous permet d'émettre l'hypothèse que le développement de la mamelle lors du rut est sous la dépendance d'une sécrétion interne provenant du follicule mûr et vraisemblablement des cellules de la thèque interne.

D'autre part, chez les animaux à ovulation spontanée, il n'existe point de glande interstitielle, il faut alors admettre ou bien que le développement mammaire de la puberté est conditionné par le follicule mûr, et que cet accroissement se poursuit sous l'influence du premier corps jaune; ou bien que seul le corps jaune agissant, la période pubère ne commence pour cette catégorie de mammifères qu'après la rupture folliculaire. Or, on sait que chez la jeune fille, l'un des premiers symptômes de la nubilité est le développement de la mamelle, développement qui précède d'un temps fort appréciable — deux et quelquefois même plusieurs mois — l'apparition des règles et est par conséquent bien antérieur à la première rupture folliculaire et coïncide avec la maturité de ce follicule.

Ces faits nous permettent de conclure que le développement pubère de la mamelle est conditionné:

α) chez les animaux à ovulation non spontanée par les follicules mûrs;

β) chez les animaux à ovulation spontanée par le follicule mûr et le corps jaune qui apparaît lors de la déhiscence ovulaire.

Autrement dit, ce sont les premiers follicules arrivant à maturité qui déterminent l'accroissement mammaire lors de la puberté ou du premier rut, et très vraisemblablement la glande à sécrétion que constituent les cellules de la thèque interne, organe glandulaire que d'après sa signification ultérieure on peut appeler pré-corps jaune ; de plus, chez les animaux à ovulation spontanée, il est également vraisemblable que le corps jaune périodique poursuit au point de vue mammaire l'action du pré-corps jaune (cellules thécales).

Tel est, croyons-nous, le déterminisme pubère. Chez la plupart des mammifères à ce stade succède presque toujours une période gravidique et le développement mammaire se poursuit, comme nous le verrons lors de l'étude de cette période ; mais chez certains mammifères il arrive que les premiers ovules ne sont pas fécondés. Supposons que lors de l'instauration de la puberté ou lors du premier rut il n'y ait pas eu de rapprochement sexuel : le mammifère est à ovulation non spontanée, il n'y a alors pas de déhiscence ovulaire et le follicule s'atrésie ; le mammifère est à ovulation spontanée, il y a alors déhiscence ovulaire et formation d'un corps jaune périodique, mais le corps jaune involue rapidement et l'ovule est résorbé. Dans ces deux cas la glande mammaire n'est que peu de temps sous l'influence d'une excitation cinétogène, puis elle régresse lentement dès que la période d'ovulation ou du rut est terminée. Comme nous l'avons fait observer dans notre étude morphologique l'importance de cette régression dépend de l'intervalle qui

sépare deux impulsions cinétogènes, c'est-à-dire dépend de la fréquence des maturités folliculaires. On comprend, dès lors, que la très grande périodicité des ovulations, chez la *femme*, ne se traduise que par de très faibles oscillations mammaires correspondant aux époques cataméniales.

IV. — PÉRIODE GRAVIDIQUE

La période gravidique débute dès l'imprégnation ovulaire et se poursuit jusqu'au moment de la parturition. L'étude morphologique de cette période a montré qu'elle comporte deux phases. La première ou phase d'accroissement gravidique est caractérisée par l'abondance des processus de cytodiérèse dont le résultat est d'amener la glande mammaire à son complet développement par suite de l'étalement du système excréteur qui forme une vaste arborisation couverte d'une énorme quantité d'acinis sécréteurs ; cette phase est donc uniquement une phase cinétique. La deuxième ou phase glandulaire gravidique apparaît aussitôt que la première a terminé son évolution et se poursuit jusqu'à la fin de la gestation ; elle est caractérisée par l'élaboration d'un produit de sécrétion qui peut, dans certains cas, par suite de sa stagnation dans les lumières glandulaires subir la transformation colostrale. Cette seconde phase est une phase purement sécrétoire

Cette succession de deux phases nettement distinctes durant la période gravidique a été mise, expérimentalement, en évidence. Pour faire cette démons

tration, Angel et Bouin (1909, *c* et 1911, *a)* ont utilisé un animal à ovulation non spontanée, le *lapin.* Ces auteurs ont alors « provoqué la rupture folliculaire et l'apparition de corps jaunes chez un certain nombre de lapines, soit par coït avec un mâle rendu stérile depuis longtemps par ligature des canaux déférents, soit par rupture artificielle des follicules mûrs. Ces animaux ont été sacrifiés à divers intervalles après le rapprochement sexuel, et leurs glandes mammaires ont été examinées au point de vue macroscopique et microscopique ».

Dans de telles conditions, la glande mammaire présente deux phases : la première est une phase de développement qui dure quatorze jours et est absolument comparable à la phase de développement décrite lors d'un coït fécondant ; la seconde est une phase de régression. En effet, « *16 jours après l'accouplement stérile*, les glandes mammaires ont toujours les mêmes dimensions quand on les examine à l'œil nu sur des préparations colorées en masse et étalées à plat (fig. 4, Pl. I). Les lobes glandulaires ont le même aspect ramifié, et leurs acinis globuleux ou allongés et pyriformes sont serrés les uns contre les autres. L'examen microscopique nous montre cependant que la glande a subi une modification profonde. Les lobes glandulaires sont moins volumineux que dans la glande quatorze jours après l'accouplement stérile ; les acinis ont un volume moins considérable et leur lumière s'est rétrécie. L'activité glandulaire de leurs éléments paraît s'être brusquement arrêtée ; le produit de sécrétion est beaucoup moins abondant dans la cavité de l'acinus

et s'est en majeure partie résorbé. Le diamètre des canaux excréteurs est aussi plus faible, la vascularisation du tissu conjonctif intertobulaire est beaucoup moins intense. En somme, diminution de volume des lobes glandulaires et de leurs acinis constitutifs, diminution considérable de la vascularisation, tels sont les phénomènes que l'on constate dans la glande mammaire seize jours après le coït non fécondant, ils sont la manifestation des phénomènes involutifs qu'elle commence à présenter et qui vont se manifester avec intensité dans la suite.

« Ces phénomènes involutifs sont en effet très marqués *dix-neuf jours après l'accouplement stérile.* Les lobes glandulaires sont encore plus réduits de volume ; le tissu conjonctif qui les sépare semble plus abondant ; sa vascularisation est très diminuée ; les canaux excréteurs, qui étaient largement dilatés aux stades précédents, sont affaissés ; leur lumière est en grande partie disparue et leurs parois opposées se touchent par places. Les acinis en grand nombre sont revenus sur eux-mêmes ; ils paraissent flétris, pour ainsi dire, et leur lumière ne renferme plus que rarement des produits de sécrétion qui sont résorbés. Beaucoup de leurs cellules présentent des signes variés de dégénérescence et de nombreux globules blancs s'observent soit dans les espaces conjonctifs qui séparent les acinis les uns des autres, soit à l'intérieur même des cavités acineuses. Ils ont sans doute pour rôle d'absorber et de faire disparaître les détritus cellulaires qui résultent de la nécrobiose de l'épithélium glandulaire. Certains lobes, généralement les plus petits, sont très avancés

dans leur involution : la partie distale de leurs canaux excréteurs a presque complètement disparu et les anciens acinis sont représentés par des amas informes d'éléments en pleine nécrobiose (fig. 37, Pl. VIII).

« *25 jours après l'accouplement stérile*, les processus involutifs sont beaucoup plus accentués encore. Sur une vue macroscopique, la glande mammaire montre nettement qu'elle est en voie d'atrophie. Ses canaux excréteurs figurent de minces cordons qui convergent vers le mamelon : les lobules branchés sur ces cordons sont très grêles ou sont séparés les uns des autres par des intervalles assez considérables, au lieu d'être volumineux et confluents comme dans les stades du plein développement glandulaire. L'examen microscopique fait voir que beaucoup de lobes glandulaires ont presque totalement disparu ; les autres ont considérablement diminué de volume ; ils sont séparés par de vastes tractus formés de tissu conjonctif dense et très peu vascularisé. Les dernières ramifications des canaux excréteurs sont en voie de disparition et ne sont plus représentées que par des traînées de petits noyaux en chromatolyse. Les acinis sont en pleine dégénérescence. Les uns sont figurés par de petits amas muriformes de noyaux en nécrobiose ; les autres, de très petite taille, sont encore représentés par une couronne de petits noyaux en dégénérescence. L'épithélium des canaux excréteurs se desquame par places et les détritus cellulaires tombent en grand nombre dans la lumière centrale. En un mot, tous les éléments de la glande mammaire sont en voie de résorption à ce stade ». (fig. 6, Pl. I ; fig. 23, Pl V ; fig. 38 et 39, Pl. IX).

Cet exposé montre qu'après un accouplement stérile la glande mammaire passe par deux phases successives : la première est une phase cinétique, la seconde est une phase involutive. Cette évolution expérimentale de la mamelle comparée à l'évolution normale lors de la gestation montre que les deux premières phases sont identiques. Ancel et Bouin ont donc pu reproduire la première phase gravidique sans qu'elle soit suivie de la seconde. Ceci démontre bien que la période gravidique comporte deux phases totalement distinctes. Nous allons maintenant rechercher le déterminisme particulier de chacune de ces deux phases.

1° Phase de développement gravidique

La plupart des auteurs pensaient que l'hypertrophie mammaire se poursuivait pendant toute la durée de la gestation et que la sécrétion mammaire ne commençait qu'après le part ou quelques jours auparavant sous une forme imparfaite, le colostrum. De nombreux chercheurs se sont alors attachés à expliquer uniquement le déterminisme de l'apparition du lait après la parturition ; nous reviendrons sur ces théories lors de notre étude de la phase sécrétoire postgravidique. D'autres ont tenté d'expliquer le déterminisme de l'hypertrophie et de la sécrétion mammaire en faisant le raisonnement suivant : puisque lors de la gestation, la mamelle s'hypertrophie et ne sécrète pas, tandis qu'après la parturition, elle ne s'accroît plus, mais sécrète, c'est donc qu'un même facteur conditionne ces deux phénomènes.

Ce facteur détermine l'hypertrophie mammaire et est inhibiteur de la sécrétion, sa disparition lors de la parturition permet alors à la glande de sécréter. Cette hypothèse admise, deux organes seulement sont susceptibles de pouvoir donner naissance à une hormone jouissant de cette double propriété, ce sont l'*œuf* et *le placenta*. Hildebrandt indique alors que l'œuf doit être le point de départ de ce stimulus. Halban montre, par des observations cliniques que l'on ne peut attribuer au fœtus le pouvoir formateur de cette hormone, car on ne pourrait expliquer ainsi ni la sécrétion lactée qui accompagne l'expulsion d'un fœtus mort déjà depuis un certain temps, ni la sécrétion qui apparaît lors de l'expulsion d'une môle vésiculaire non embryonnée. C'est donc au placenta qu'est dévolue cette fonction. Lane Claypon et Starling cherchent alors à vérifier ces hypothèses en provoquant par l'injection de divers extraits d'organes une hypertrophie mammaire. Ces auteurs observent sous l'influence d'injections d'extraits fœtaux un développement mammaire, ils en concluent que l'hormone cinétogène et inhibitrice de la sécrétion a pour origine le fœtus. Ces expériences présentent une cause d'erreur, en effet, les lapines sur lesquelles ces recherches ont été effectuées semblent avoir été prises à l'époque de la puberté ou du premier rut et le développement mammaire que ces auteurs ont observé serait un accroissement pubère normal et non un accroissement expérimental. Quoiqu'il en soit, d'ailleurs, cette hypothèse si compliquée d'une hormone cinétogène et inhibitrice de la sécrétion ne peut plus être admise

maintenant que l'on sait que la sécrétion mammaire apparaît bien avant la parturition, et que l'on a dissocié expérimentalement les manifestations cinétiques des manifestations sécrétoires.

Foges, Cramer, Heape, Gelhorn, Tandler, Marschall et Joly montrent qu'en pratiquant des ovariotomies doubles au début de la grossesse le développement mammaire s'arrête, ils en concluent que l'accroissement de la glande mammaire est sous la dépendance d'une sécrétion ovarienne.

Ancel et Bouin aboutissent aux mêmes conclusions, mais précisent l'organe producteur de l'hormone cinétogène. La série d'expériences, rapportée au début de cette étude de la période gravidique; a permis à ces auteurs non seulement de dissocier cette période gravidique en ses deux phases constituantes, mais encore de trouver le déterminisme de la phase d'accroissement. Ces auteurs ont utilisé un animal à ovulation non spontanée, la *lapine*, « parce qu'on peut faire apparaître à volonté un facteur nouveau, le corps jaune gestatif, et par ce qu'on peut faire apparaître ce facteur à l'exclusion de tous les autres qui compliquent d'ordinaire l'étude de la physiologie de la gestation. On peut ainsi se rendre un compte exact de l'action exercée par le corps jaune et préciser les limites de cette action..... Les causes du développement gravidique de la glande mammaire ne peuvent être cherchées que dans les facteurs nouveaux apparus dans l'organisme au début de la gestation. Ces facteurs sont : 1° le coït ; 2° le corps jaune ; 3° l'œuf, embryon ou fœtus ; 4° le placenta. Pour dissocier l'action pos-

sible de ces différents facteurs nous avons procédé de la façon suivante :

1°) Nous avons fait effectuer des coïts non fécondants à des lapines vierges et en rut ; les follicules se sont rompus, les corps jaunes se sont formés comme d'habitude, les glandes mammaires se sont développées. Une série de glandes mammaires examinées après accouplement stérile montre qu'après une phase évolutive qui dure quatorze jours environ, apparaît une phase involutive, beaucoup plus longue, pendant laquelle la glande mammaire revient lentement au repos. Dans ces expériences, le développement gravidique de la mamelle a donc eu lieu et cependant l'œuf a très rapidement dégénéré et il ne s'est formé ni embryon, ni fœtus, ni placenta.

2°) Pour éliminer l'influence possible du coït, nous avons cherché à obtenir les corps jaunes autrement que par l'action du mâle. Nous sommes arrivés au résultat cherché en ouvrant avec des ciseaux les follicules mûrs chez les femelles vierges et en rut. Dans ces conditions, les corps jaunes se forment et la mamelle se développe comme après un coït non fécondant.

Ces deux séries d'expériences éliminent l'influence, sur le développement gravidique de la mamelle, de tous les facteurs nouveaux apparus dans l'organisme au début de la gestation, sauf celle du corps jaune.

Le corps jaune nous apparaît donc comme conditionnant seul la phase de développement gravidique. La preuve peut en être fournie par la destruction des corps jaunes au thermocautère dans les premiers jours qui suivent leur apparition. Cette destruction empêche

l'évolution de la glande mammaire ou l'arrête si elle est commencée.

" On voit donc que le corps jaune agit sur la glande mammaire en exerçant un stimulus cinétique sur les éléments constitutifs de cette glande..... Cette phase se retrouvant au cours de la gestation normale, on doit admettre que, dans les conditions normales, elle est conditionnée par le corps jaune. »

Il est donc, actuellement, très nettement établi par ces expériences d'Ancel et Bouin que la phase d'accroissement gravidique est conditionnée par un stimulus chimique élaboré par le corps jaune gestatif.

2° Phase glandulaire gravidique

La phase glandulaire gravidique fait immédiatement suite à la phase de développement gravidique et s'étend jusqu'à la fin de la gestation. L'existence même de cette phase de sécrétion gravidique ne permet plus d'admettre aucune des théories hormoniennes inhibitrices de la sécrétion par lesquelles les auteurs (Hildebrandt, Halban, Lane Claypon et Starling) cherchent à expliquer l'apparition de la sécrétion lactée quelques jours après la parturition.

Il est hors de doute que cette phase glandulaire gravidique est conditionnée par un élément nouvellement apparu dans l'organisme. Nous allons donc rechercher à quel facteur, apparu lors de la gestation, on peut attribuer le pouvoir de déclancher la sécrétion gravidique.

Ces facteurs sont
- *a*) le corps jaune ;
- *b*) l'œuf, embryon ou fœtus ;
- *c*) le placenta ;
- *d* l'utérus maternel.

a) *Corps jaune.* — Le premier facteur apparaissant dans l'organisme dès la déhiscence ovulaire est le corps jaune. Ancel et Bouin, par leurs expériences (accouplements de femelles en rut avec des mâles rendus stériles) ont très nettement démontré que si le corps jaune a pour effet de conditionner la première phase gravidique (phase d'accroissement), il ne peut en aucun cas conditionner la seconde phase gravidique (phase de sécrétion). En effet, dans ces expériences où l'activité du corps jaune est seule mise en œuvre, on observe qu'après la phase d'accroissement succède toujours une phase d'involution et jamais une phase de sécrétion.

b) *Œuf, embryon ou fœtus.* — On peut supposer que le stimulus chimique qui déclanche l'activité sécrétoire de la mamelle pendant la gestation provient du fœtus. Il faut alors envisager deux hypothèses : ou ce stimulus est un produit du métabolisme du fruit, ou bien il est élaboré par un organe fœtal particulier.

α) Stimulus provenant du métabolisme fœtal. Halban a fort bien démontré que les produits du métabolisme du fruit n'ont aucune influence sur les variations mammaires de la grossesse. On sait, en effet, que chez la femme, si le produit de conception meurt après le troisième mois de la gestation on observe une double montée laiteuse : lors de la mort du fœtus et après l'expulsion du fruit [Tarnier et Chantreuil, (1881),

Charpentier, (1883), etc...]. Si les produits du métabolisme du fruit déterminaient la sécrétion lactée, on ne comprendrait plus pourquoi la glande mammaire présente encore une activité sécrétoire lors de l'expulsion du produit macéré, c'est-à-dire mort déjà depuis un certain temps.

β) Stimulus provenant d'une sécrétion fœtale. — Halban a observé deux cas de môles vésiculaires non embryonnées. Dans ces deux observations les modifications mammaires furent identiques à celles des grossesses normales et on put voir après l'expulsion de la môle une sécrétion lactée comparable à celle qui suit un avortement.

On ne peut donc attribuer au fœtus la production d'une sécrétion stimulante de l'activité glandulaire de la mamelle.

c) *Placenta.* — Keiffer et Bouchacourt attribuaient à une sécrétion du placenta fœtal la propriété de déclancher la sécrétion mammaire.

Ferroni et Satta ont voulu vérifier cette hypothèse en faisant des injections d'extraits placentaires à des animaux en gestation, malgré un résultat positif, ces expériences sont trop imprécises pour permettre d'établir une théorie. Halban pensait que l'hormone cinétogène et inhibitrice de la sécrétion venait du placenta ; nous savons que cette hypothèse d'une hormone inhibitrice ne peut plus se défendre ; mais le placenta peut-il être le point de départ de l'incitation crisogène ? Basch prétendait l'avoir démontré par deux séries d'expériences. Dans la première, il pratique des injections d'extraits placentaires chez des lapines

multipares dont la sécrétion vient d'être suspendue, il put ainsi faire réapparaître la sécrétion. Cette nouvelle poussée sécrétoire était d'autant plus intense que la mamelle examinée était plus proche du point de l'injection. Dans une deuxième série d'expériences, après avoir déterminé l'hypertrophie mammaire chez des chiennes vierges par implantation d'ovaires de chiennes gravides sous la peau du dos, il fit des injections d'extraits placentaires et la sécrétion lactée apparut. Biedl et Kœnigstein ont montré que la première série d'expériences faite par Basch n'avait aucune valeur démonstrative : en effet, des expériences faites sur des multipares ne peuvent donner de renseignements précis, d'autre part, Biedl et Kœnigstein ont observé chez des lapines multipares une poussée sécrétoire sous l'influence d'abcès développés au voisinage de la mamelle. Enfin Franck et Unger combattent les résultats de la seconde série d'expériences en montrant que les ovaires implantés ayant dégénéré, on ne s'explique plus les faits avancés par Basch. Ce que Basch a pris pour un développement expérimental est un développement pubère et la sécrétion qu'il a observée correspond à ce que certains auteurs ont décrit chez la chienne en rut, chez laquelle on peut observer dans certaines conditions mal déterminées, une sécrétion lactée (Heape, Gelhorn).

Il ressort de ces faits qu'aucune observation précise ne permet d'affirmer que c'est le placenta fœtal qui élabore l'hormone crisogène. D'autre part, les expériences récentes d'Ancel et Bouin montrent qu'on ne peut attribuer cette incitation sécrétogène au placenta

fœtal. En effet, ces auteurs ont obtenu une sécrétion mammaire en l'absence de fœtus et de placenta fœtal. Les seuls facteurs nouveaux apparus dans leurs expériences sont le corps jaune et le placenta maternel, comprenant des cellules vésiculaires et la glande myométriale. Le corps jaune, nous l'avons déjà vu, ne peut conditionner cette phase glandulaire. Reste donc à dissocier l'action des deux derniers facteurs. Nous reviendrons sur ce point en étudiant l'action de l'utérus sur la phase glandulaire gravidique.

d) *Utérus.* — Peu d'auteurs ont pensé que l'utérus pouvait, du fait même de la gravidité, jouir de propriétés spéciales. Frongia pourtant avait obtenu une sécrétion lactée par injection d'émulsions d'utérus gravides ; mais il ne s'était pas rendu un compte exact de l'origine de ce phénomène.

Ancel et Bouin, ayant découvert dans l'utérus gravide une glande à sécrétion interne qui apparaît durant la deuxième phase de la période gravidique, émirent l'hypothèse qu'elle pouvait conditionner, par l'élaboration d'une substance crisogène, le déclanchement de la sécrétion gravidique. Ces auteurs ont alors vérifié cette hypothèse par une série d'expériences. Ils provoquent, comme ils l'avaient déjà fait dans une série de recherches antérieures, l'apparition du corps jaune, en faisant subir à des lapines vierges et en rut un coït avec un mâle rendu stérile par ligature des canaux déférents ; puis ils font apparaître artificiellement le placenta maternel, c'est-à-dire les cellules vésiculaires et la glande myométriale.

« Au huitième jour, époque à laquelle les œufs se

fixent normalement dans l'utérus, nous remplaçons chez notre lapine non fécondée l'excitation normale due à l'œuf par une excitation mécanique. Pour cela, nous sectionnons en long avec des ciseaux les cornes utérines sur presque toute leur longueur, en ayant soin de ne pas léser les gros vaisseaux. Tout le long de l'incision de chaque corne apparaît rapidement un placenta maternel constitué par de larges traînées de cellules vésiculaires entourant des capillaires dilatés. Vers le vingtième jour, après la rupture des follicules ovariens, les éléments constitutifs de la glande myométriale deviennent à leur tour nettement reconnaissables. A ce moment, la glande mammaire présente de nombreux acinis bourrés de produits de sécrétion. Le microscope n'est pas nécessaire pour faire cette constatation ; on voit, à l'œil nu, deux larges bandes glandulaires qui présentent, en de très nombreux endroits, des groupes de lobules bourrés d'un liquide lactescent qu'on peut faire sourdre par pression hors des canaux galactophores. En somme, la glande se présente à peu près comme pendant une gestation normale, à la même époque. »

Trois facteurs nouveaux sont apparus dans ces expériences : le corps jaune, les cellules vésiculaires et la glande myométriale. Le corps jaune ne peut provoquer le déclanchement de la sécrétion gravidique. Restent les deux formations nouvelles : cellules vésiculaires et glande myométriale. « La dissociation de ces deux facteurs est basée sur la chronologie. Le placenta maternel (cellules vésiculaires) que nous avons fait apparaître au huitième jour, dégénère vers

le quinzième, la glande myomètriale apparaît seulement avec netteté après le quinzième jour. Dans nos expériences comme au cours de la grossesse normale, la sécrétion se manifeste dans la mamelle après le quinzième jour et n'est macroscopiquement bien visible que vers le vingtième. Cette époque de l'apparition de la phase sécrétoire tend à bien montrer que cette phase n'est pas conditionnée par les cellules vésiculaires qui dégénèrent alors qu'elle se manifeste, mais bien par la glande myométriale dont l'évolution est parallèle à la sienne. »

Ancel et Bouin concluent que la phase glandulaire gravidique est très vraisemblablement déterminée par la glande myométriale et que les deux phases de l'évolution gravidique de la glande mammaire sont sous la dépendance d'éléments maternels.

V. — PÉRIODE POSTGRAVIDIQUE

Cette période commence dès la parturition et se poursuit jusqu'au retour de la glande mammaire à un état de repos. Elle comprend deux phases : la phase glandulaire postgravidique et la phase de régression postgravidique.

1° Phase glandulaire postgravidique

Cette phase est caractérisée par la production du lait et dure pendant toute la période d'allaitement. Les auteurs ont montré que, chez la femme, la sécrétion lactée apparaît du deuxième au quatrième jour qui suivent le part (Marfan). Aussitôt après l'accou-

chement, les mamelles sont souples, un peu étalées, mais gardent le même volume que celui qu'elles avaient pendant la grossesse. On peut en faire sourdre un liquide jaunâtre, le colostrum. Vers le troisième jour qui suit le part les mamelles deviennent plus dures, les téguments sont tendus et sillonnés de veines bleuâtres ; à la pression on peut provoquer l'écoulement d'un liquide blanchâtre, crémeux qui est du lait normal.

Les anciens auteurs pensaient que ces phénomènes qu'ils désignaient sous le nom de « *montée laiteuse* » s'accompagnaient de phénomènes généraux qu'ils appelaient la *fièvre de lait*. Mais les accoucheurs modernes ont vu que la fièvre de lait était la traduction de manifestations indépendantes de la montée laiteuse. « Deux ou trois jours se sont écoulés depuis l'accouchement, une réaction fébrile s'allume tout à coup, c'est le lait, dit-on, et personne ne s'inquiète autour de la malade, sécurité trompeuse, car cette fièvre est peut-être le prélude des phénomènes puerpéraux les plus graves..... Si vous trouvez chez une femme accouchée depuis deux ou trois jours le pouls battant au-dessus de 100, dites hardiment la montée du lait n'est pas le point de départ de cette réaction, et vous ne vous tromperez pas une fois sur dix mille. » (Pajot).

On sait aujourd'hui que l'apparition de la sécrétion lactée normale s'effectue sans être accompagnée de manifestations générales. Ceci s'explique d'autant mieux que nous savons que la sécrétion colostrale dérive de la sécrétion lactée. Czerny a montré que le colostrum était du lait modifié par suite de sa stagna-

tion dans les voies excrétrices de la mamelle. L'observation faite chez les mammifères, dont la période de gestation est courte, montre que le nombre des corpuscules de colostrum est toujours très faible et, chez la lapine, par exemple, on n'en observe pour ainsi dire pas durant la phase glandulaire gravidique.

Il résulte de ce dernier fait, que, chez les mammifères, dont la période de gestation est courte, la sécrétion mammaire n'a pas le temps, durant la phase glandulaire gravidique, de subir une dégénérescence colostrate totale, et la mamelle peut fournir du lait normal dès la mise-bas ; alors que chez les mammifères, dont la période de gestation est longue, la sécrétion mammaire subit durant la phase glandulaire gravidique, la transformation colostrale et qu'après la parturition, la mamelle, avant de donner du lait, doit expulser son colostrum.

On peut donc dire que la mamelle ne présente qu'une seule période fonctionnelle comportant les deux phases glandulaire gravidique et glandulaire postgravidique. Ces phases se succèdent sans discontinuité et ne diffèrent que par suite de la modification possible du produit de sécrétion pendant la première d'entre elles ; modification d'ailleurs indépendante de l'activité propre de la cellule mammaire.

Il semble dès lors inutile de chercher un déterminisme spécial à l'apparition de la phase glandulaire postgravidique. La sécrétion mammaire, déclanchée durant la période gravidique, se poursuit durant les premiers jours qui suivent la parturition.

Cependant le déterminisme des phénomènes locaux

qui constituent chez les mammifères à longue gestation ce qu'on appelle la montée laiteuse nous échappe totalement, et nous ignorons sous quelle influence s'établit le régime normal de la sécrétion mammaire (*). Remarquons seulement que cette montée laiteuse coïncide avec le début de la rétraction utérine.

Dès ce moment, tous les organes génitaux atteignent leur phase de régression postgravidique et il n'existe plus aucun organe capable de stimuler l'élaboration glandulaire de la mamelle, aussi la sécrétion lactée ne tarderait-elle pas à se tarir si un nouveau stimulus n'intervenait. Cet excitant est l'acte de la succion effectué par le nouveau-né. C'est un stimulus exogène et de nature tout à fait différente des incitations que nous avons étudiées jusqu'ici ; il est d'ailleurs certain que cette action exogène entretient seulement la sécrétion mammaire sans pouvoir la déterminer.

L'observation montre que l'on peut, par cet excitant exogène, maintenir la sécrétion lactée même au delà du temps normal de la phase de lactation. En effet, par la traite, on peut obtenir des vaches laitières capables de fournir du lait pendant de nombreux mois. Cette durée de la sécrétion mammaire peut même être prolongée si l'on pratique la castration ; ceci s'explique fort bien maintenant que nous savons que de l'ovaire partent des incitations cinétogènes lorsque des follicules de DE GRAAF arrivent à maturité, incitations

(*) On ne peut certainement pas attribuer le déterminisme de cette montée laiteuse au mécanisme de la succion, puisqu'on peut l'observer dans les cas d'avortements ou la succion n'intervient pas.

cinétogènes antagonistes des incitations crisogènes, puisque Prenant a montré que « *lorsqu'une cellule se divise elle ne sécrète pas et lorsqu'elle sécrète elle ne se divise pas* »; supprimant par la castration l'action possible des premières, on laisse la mamelle uniquement sous l'influence des dernières.

Lorsqu'une grossesse survient pendant une phase de lactation, l'action cinétogène du corps jaune gestatif retentit sur la mamelle : la quantité de lait élaboré diminue et quelquefois même on observe des modifications de ses propriétés biologiques. Ces dernières modifications sont le plus souvent très faibles et sont alors sans action sur le nourrisson, aussi les accoucheurs (Budin, Pinard) pensent que dans la majorité des cas, une mère enceinte peut continuer à allaiter son nourrisson.

2° Phase de régression postgravidique

Cette phase commence aussitôt après la cessation de l'allaitement et se poursuit durant toute la durée du repos fonctionnel des organes génitaux.

Dès que le nourrisson ne tète plus, l'acte de la succion, seul stimulus maintenant la glande mammaire en activité disparaît et la mamelle entre en involution. La vaso-dilatation des capillaires disparaît et l'activité glandulaire s'éteint. Les cellules mammaires sécrètent encore pendant un certain temps, mais leur produit de sécrétion séjourne dans les voies excrétrices ou il subit la dégénérescence colostrale. Puis, peu à peu, produit de sécrétion et parenchyme se résorbent.

Cette régression est déterminée par l'absence de toute incitation soit cinétogène, soit crisogène et elle n'est enrayée que par la reprise de l'activité des organes génitaux. A ce moment, le cycle des périodes étudiées précédemment recommence avec ses mêmes phases, conditionnées par les mêmes causes.

VI. — PÉRIODE SÉNILE

La glande mammaire, sous l'influence des incitations provenant de l'ovaire ne régresse jamais complètement ; mais lorsque la ménopause est arrivée, la glande mammaire ne reçoit plus aucune stimulation des organes génitaux et elle entre en involution définitive. Cette ultime période est donc déterminée par la disparition de toutes les incitations génitales et marque avec l'involution des organes génitaux le terme de l'évolution de l'organe mammaire.

CHAPITRE III

CONCLUSIONS ET RÉSUMÉ

Les observations cliniques et les recherches expérimentales n'ont pas encore permis d'établir avec netteté le déterminisme de toutes les phases par lesquelles passe la mamelle. Certaines de ces phases sont conditionnées par des sécrétions chimiques dont on connait l'origine, mais d'autres sont sous la dépendance d'incitations dont on ne connaît pas encore exactement l'organe producteur.

Nous allons résumer en un tableau, les connaissances physiologiques actuelles sur le déterminisme des différentes étapes de l'évolution de la glande mammaire.

I. — Période de développement. — Parmi les deux phases que comporte cette période, seule la phase de sécrétion du fœtus et du nouveau-né intéresse le physiologiste. Nous émettons l'hypothèse suivante : cette phase sécrétoire est sous la dépendance d'une hormone qui s'échange au niveau du placenta entre l'organisme maternel et le fœtus ; cette hormone est celle qui déclanche la sécrétion mammaire de la mère.

II. — Période impubère. — Cette période est fonctionnellement inactive ; cependant l'existence même

de l'orgame mammaire est liée à la présence dans l'organisme d'un ovaire jeune, c'est-à-dire présentant des follicules de DE GRAAF aux divers stades de leur période d'accroissement.

III. — PÉRIODE PUBÈRE. — L'accroissement du parenchyme glandulaire caractéristique de cette période est sous la dépendance d'une incitation provenant :

α) Chez les animaux à ovulation non spontanée des follicules de DE GRAAF mûrs.

β) chez les animaux à ovulation nonspontanée des folliculles de DE GRAAF mûrs et du corps jaune qui les remplace dès la déhiscence ovulaire.

Nous faisons l'hypothèse suivante : la première incitation de croissance provient des cellules de la thèque interne du follicule mûr.

IV. — PÉRIODE GRAVIDIQUE. — Cette période comporte deux phases qui sont conditionnées par une hormone particulière.

1° *Phase d'accroissement gravidique.* — Cette phase est conditionnée par une hormone cinétogène due à une sécrétion interne du corps jaune gestatif.

2° *Phase glandulaire gravidique.* — Cette phase est conditionnée par une hormone crisogène qui semble provenir de la sécrétion interne de la glande myométriale d'ANCEL et BOUIN.

V. — PÉRIODE POSTGRAVIDIQUE. — Cette période comprend deux phases :

1° *Phase glandulaire postgravidique.* — La sécrétion mammaire déclanchée par un excitant endogène durant la phase glandulaire gravidique est maintenue par un excitant exogène ; l'acte de la succion.

Il existe au début de cette période le phénomène de la montée laiteuse dont les causes nous échappent totalement.

2° *Phase de régression postgravidique.* — L'absence d'excitations spécifiques permet à la glande de régresser.

VI. — Période sénile. — Cette période correspond à la disparition de toute activité des organes génitaux et c'est la disparition de toute excitation spécifique qui permet à la glande d'involuer.

L'évolution de la mamelle se compose d'une succession de neuf phases. Parmi celles-ci, un certain nombre n'intéressent pas directement le physiologiste, ce sont 1°) la phase d'organogénèse qui dépend des problèmes généraux de l'ontogénèse et de la phylogénèse 2°) toutes les phases de régression : pubère (lorsqu'une période gravidique ne succède pas à la phase d'accroissement pubère), post gravidique et sénile qui ne trouvent de déterminisme que par suite de la cessation des incitations qui avaient provoqué les phases justes antérieures. Toutes les autres phases sont conditionnées par des excitants particuliers que l'on peut classer en deux catégories : les excitants endogènes et exogènes.

Excitants endogènes. — Toutes les variations morphologiques de la mamelle : hyperhèmie, accroissement du parenchyme et sécrétion glandulaire sont sous la dépendance de substances chimiques élaborées par les organes génitaux. Ces substances jouissent d'une propriété commune : elles sont vaso-dilatatrices ; mais elles se différencient en deux groupes distincts par la variété des incitations qu'elles envoient au parenchyme

glandulaire; les unes sont cinétogènes les autres crisogènes.

Les incitations cinétogènes proviennent toutes de l'ovaire (follicules de DE GRAAF et corps jaune) et l'incitation crisogène semble provenir d'une glande dont l'apparition est intimement liée à l'activité du corps jaune et à la formation du placenta maternel (ANCEL et BOUIN); si bien que l'action cinétogène précède toujours chez l'adulte l'action crisogène. Ceci correspond bien à la succession chronologique des variations morphologiques du parenchyme mammaire. Les cellules de l'épithélium glandulaire se multiplient d'abord, elles sécrètent ensuite; on n'observe, en effet, jamais de sécrétion mammaire sans prolifération parenchymateuse préalable.

L'action crisogène ne se manifeste que lors de l'apparition de la glande myomètriale c'est-à-dire normalement dans les cas de grossesse.

L'action cinétogène apparait dès qu'un follicule de DE GRAAF est mûr et nous avons émis l'hypothèse que cette action était due à la sécrétion interne des cellules thécales qui constituent une sorte de prè-corps jaune. On peut alors se demander si l'existence de la mamelle lors de la phase impubère qui dépend d'une sécrétion ovarienne ne reconnait pas pour déterminisme la sécrétion de ces mêmes cellules thécales qui présentent déjà dans les follicules en voie d'accroissement des caractères cytologiques nettement glandulaires.

Si ces hypothèses se trouvaient confirmées, on pourrait concevoir aux incitations cinétogènes une continuité d'origine. La sécrétion interne relativement faible

des cellules thécales du follicule en voie d'accroissement maintiendrait la glande mammaire dans l'état où l'a laissé l'organogènèse, cette sécrétion plus abondante par suite de l'activité plus grande de ces cellules lors de la maturité folliculaire déterminerait le développement limité de la puberté ou du premier rut, et enfin, cette sécrétion, renforcée lors d'une gestation par celle du corps jaune — à la constitution duquel ces cellules thécales prennent part — conditionnerait le développement gravidique.

Quoiqu'il en soit un fait est certain, c'est que la précession d'une incitation cinétogène est nécessaire dans l'évolution normale de la glande mammaire pour que l'on puisse observer une incitation crisogène.

Excitant exogène. — L'excitant exogène ou acte de la succion est de nature différente des précedents. Les excitants endogènes sont de nature chimique, l'excitant exogène est de nature mécanique. Cette action exogène ne peut d'ailleurs provoquer ni l'accroissement ni la sécrétion mammaire. Les excitants endogènes seuls déterminent l'hypertrophie et la sécrétion de la mamelle, l'excitant exogène continue seulement ces actions sans pouvoir les déterminer lui-même. Dans des conditions normales, de même que la précession d'un excitant cinétogène est nécessaire à l'apparition et à l'action d'un excitant crisogène, de même la précession des deux incitations endogènes est nécessaire pour que l'excitant exogène puisse avoir une action effective.

* * *

Nous venons de voir que les différentes phases de l'activité glandulaire de la mamelle sont conditionnées

par des incitations de diverses natures, mais nous ignorons par quel mécanisme ces incitations sont transmises à l'organe mammaire. En effet, la théorie des réflexes nerveux génito-mammaires ne peut plus être admise, puisque nous savons que les organes génitaux élaborent des excitants chimiques spécifiques qui conditionnent ces phases. Mais doit-on admettre, suivant la théorie hormonienne de Bayliss et Starling que ces substances chimiques vont agir directement sur les éléments cellulaires de la mamelle, sans que le système nerveux n'intervienne ?

Les propriétés vaso-dilatatrices des sécrétions endogènes semblent faire penser que le système nerveux prend part au mécanisme de la transmission des incitations provenant du tractus génital. Quoi qu'il en soit nous ignorons tout du mécanisme par lequel ces incitations spécifiques retentissent sur la mamelle. C'est d'ailleurs là un cas particulier du problème général du mécanisme de l'action des sécrétions internes, problème que jusqu'à présent aucune donnée scientifique n'a permis de résoudre, aussi nous bornons-nous ici à le signaler, sans même vouloir envisager les différentes hypothèses qui tendent à le solutionner.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

La glande mammaire, au cours de son évolution, passe par les six périodes suivantes :

I. — Période de développement. — Elle dure pendant toute la vie intra-utérine et se prolonge pendant le premier mois de la vie extra-utérine. Cette période comprend deux phases :

A) *Une phase d'organogénèse.* — Elle est caractérisée par l'apparition d'une bande mammaire aux dépens de laquelle se forment successivement une crête mammaire, puis des points lactés ou monticules. Ces monticules se transforment en lentilles, nodules et massues, puis donnent naissance par suite de la prolifération de bourgeons secondaires à la constitution d'organes qui, suivant les espèces, sont plus ou moins développés à la naissance.

B) *Une phase de sécrétion du fœtus et du nouveau-né.* — Elle est caractérisée par l'apparition d'une sécrétion lactée qui débute chez le fœtus et qui s'accentue chez le nouveau-né pendant les premiers jours qui suivent la naissanee.

Parmi ces deux phases, seule la phase de sécrétion du fœtus et du nouveau-né intéresse le physiologiste. Nous émettons, au sujet de son déterminisme, l'hypothèse suivante : cette phase sécrétoire est sous la dépendance d'une hormone qui s'échange au niveau du placenta entre l'organisme maternel et le fœtus; cette hormone est celle qui déclanche la sécrétion mammaire de la mère.

II. — Période impubère. — Elle commence dès l'arrêt de la sécrétion du nouveau-né et dure jusqu'à l'époque de la puberté ou du premier rut; elle se caractérise par la présence d'un organe mammaire qui est réduit à un système de canaux excréteurs et qui ne présente, en général, aucun acinus glandulaire.

La glande mammaire est fonctionnellement inactive pendant cette période, cependant le maintien de cet organe dans l'état de développement où l'a laissé la période précédente est dû à une hormone provenant de l'ovaire jeune.

III. — Période pubère. — Elle est caractérisée par l'extension considérable du système excréteur et la néoformation d'éléments sécréteurs ou acinis glandulaires qui demeurent au repos fonctionnel. L'accroissement du parenchyme

glandulaire est sous la dépendance d'une incitation provenant :

α) Chez les animaux à ovulation non spontanée, des follicules de DE GRAAF mûrs.

β) Chez les animaux à ovulation spontanée, des follicules de DE GRAAF mûrs et du corps jaune qui se développe aux dépens de ces mêmes follicules après la déhiscence ovulaire.

Nous émettons l'hypothèse que la première incitation cinétogène provient des cellules de la thèque interne des follicules mûrs chez les animaux à ovulation non spontanée et provient de ces mêmes cellules thécales et du corps jaune périodique chez les animaux à ovulation spontanée.

IV. — PÉRIODE GRAVIDIQUE. — La période gravidique débute dès l'imprégnation ovulaire et se poursuit jusqu'au moment de la parturition. Elle comprend deux phases :

A) *Une phase d'accroissement gravidique* qui dure pendant les premiers temps de la gestation ; elle est caractérisée par l'abondance des processus de cytodiérèse, dont le résultat est d'amener la glande mammaire à son complet développement par suite de l'étalement du système excréteur qui forme une vaste arborisation

couverte d'une énorme quantité d'acinis sécréteurs.

B) *Une phase glandulaire gravidique* qui apparaît aussitôt que la première a terminé son évolution et se poursuit jusqu'à la fin de la gestation ; elle est caractérisée par l'élaboration d'un produit de sécrétion, qui par suite de sa stagnation dans les lumières glandulaires prend l'aspect particulier désigné sous le nom de colostrum.

Ces deux phases sont conditionnées chacune par une hormone particulière :

A) *La phase d'accroissement gravidique* est conditionnée par une hormone cinétogène élaborée par le corps jaune gestatif.

B) *La phase glandulaire gravidique* est conditionnée par une hormone crisogène qui semble provenir de la sécrétion interne d'une glande qui se développe dans le placenta maternel pendant la deuxième partie de la gestation ou glande myométriale.

V. — Période gravidique. — Cette période débute dès la parturition, se poursuit pendant l'allaitement et continue jusqu'au retour de la mamelle à un état de repos. Elle comprend deux phases :

A) *La phase glandulaire postgravidique*, durant laquelle la mamelle élabore du lait et conserve les caractères acquis à la fin de la gestation.

B) *La phase de régression postgravidique*, caractérisée, lors de la cessation de l'allaitement, par une diminution de l'importance du parenchyme glandulaire.

De ces deux phases, seule la première présente un intérêt physiologique, la seconde n'étant déterminée que par l'absence d'excitation spécifique. La sécrétion mammaire déclanchée durant la période gravidique par un excitant endogène est maintenue durant la phase glandulaire postgravidique par un excitant exogène : l'acte de la succion.

VI. — Période sénile. — Cette période est marquée par l'involution définitive des éléments épithéliaux ; elle correspond à la cessation de l'activité des organes génitaux.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

I. — Morphologie

En ce qui concerne l'étude ontogénétique et phylogénétique de la mamelle nous ne citons que les travaux que nous avons pu nous procurer, pour les autres, nous renvoyons aux *Index bibliographiques* des travaux de BONNET (1892), BONNET (1897) et BRESSLAU (1910).

1905 **Arnold.** — Die Morphologie der Milch und Colostrumsekretion sowie deren Beziehung zur Fettsynthese, Fettphagocytose, Fettsekretion und Fettdegeneration. *Beitræge z Path. Anat. u. z. Allg. Path.* Bd XXXVIII, p. 420.

1895 **Arnstein.** — Zur Morphologie der sekretorischen Nervenendapparat. *An. Anz.* Bd X, p. 410.

1897 **Arnstein.** — Ueber Nervenendapparate im Epithel. *Compte rendu du XII^e Congrès int. Moscou.* 1^re sect. p. 18.

1904 **Bab.** — Die Colostrumbildung. *Diss. Berlin.*

1882 **Barfurth D.** — Zur Entwicklung der Milchdrüse. *Diss. Bonn.*

1893 **Basch.** — Beitræge zur Kenntniss des Mensch. Milchapparats. *Arch. f. Gynæk.* Bd XXXXIV, H. 1, p. 15.

1909 **Bauer.** — Zur Biologie des Colostrums. *Deutsche med. Wochenschr* N° 38, p. 1657.

1893 **Benda C.** — Das Verhæltniss der Milchdrü en zù den Hautdrüsen. *Dermatolog. Zeitschr.* Bd I, p. 94.

1902 **Benda C.** — Ueber den feineren Bau der glatten Muskelfasern und der vena dorsalis penis des Menschen. *Verhandl. der Anat Gesellsch.*

1903 **Beneke.** — Zur Histologie der fœtalen Mamma u. der gutartigen Mammartumoren. *Arch. für Entwick. der Organ.* Bd XVI, p. 536.

1907 [a] **Berktau F.** — Zur Histologie und Physiologie der Milchdrüse. *Arch. f. Anat. u Phys.* Phys. Abt. P. 368.

1907 [b] **Berktau, F.** — Ein Beitrag zur Anatomie und Physiologie der Milchdrüse. *Anat. Anz.* Bd. 30, p 161.

1900 **Bierich.** — Untersuchungen über das elast. Gewebe der Brustdrüse, etc. *Diss Kœnigsberg.*

1890 **Bizzozero** et **Ottolenghi.** — Histologie der Milchdrüse. *Ergeb. d. Anat.* Bd. IX, p. 253.

1885 **Bizzozero** et **Vassale.** — Ueber den Verbrauch der Drüsenzellen der Sæugethiere in den erwachsenem Drüsen. *Cent. f. d. med. Wissench.* Bd XXIII, p. 49.

1887 **Bizzozero** et **Vassale.** — Ueber die Erzeugung und die physiologische Regeneration der Drüsenzellen bei den Sæugethieren. *Virchow's Archiv.* Bd. CX, p. 191.

1892 **Bonnet, R.** — Die Mammarorgane im Lichte der Ontogenie und Phylogenie. — *Ergebn. Anat. Entwickelungsgesch.* Bd. II, p. 604.

1897 **Bonnet, R.** — Die Mammarorgane in Lichte der Ontogenie und Phylogenie *Ergebn. Anat. Entwikelungsgesch.* Bd VII, p. 937.

1902 [a] **Bresslau, E.** — Beitræge zur Entwickelungsgechichte der Mammarorgane bei den Beutelthieren. *Zeitschr. f. Morp. u. Anthrop.* Bd IV, p. 261.

1902 [b] **Bresslau, E.** — Weitere Untersuchungen über Ontogenie und Phylogenie des Mammarapparates der Sæugethiere. I. Die Bedeutung der Milchlinie. *Anat. Anz.* Bd. XXI, p. 178.

1904 **Bresslau, E.** — Zur Entwicklung des Beutels der Marsupialer. *Werh. Deutsch. 200 l. Ges.*, p. 212

1907 **Bresslau, E.** — Die Entwicklung des Mammarapparates der Monotremen, Marsupialier und einiger Placentalier. Ein Beitrag zur Phylogenie der Sæugethiere. I. Entwickelung und Ursprung des Mammarapparates von Echidna. *Semon Zool. Forchungsreisen.* Bd. IV. p. 455.

1910 **Bresslau, E.** — Der Mammarapparat. — Entwikelung und Stammesgeschickte. *Ergeb d. Anat. und Entwickel.* Bd. XIX, p. 275.

1905 [a] **Brouha.** — Recherches sur les diverses phases du développement et de l'activité de la mamelle. *Arch. de Biol.* T. 21, p. 459.

1905 [b] **Brouha.** — Sur la signification morphol. de la mamelle. *Anat. Anz.* Bd. XXVII, p. 311.

1905 [c] **Brouha.** — Sur la bande et la crête mammaires et les prétendues ébauches hyperthéliales chez l'homme et le murin. *Anat. Anz.* Bd. XXVII p. 462.

1900 **Brun, A.** — Die Nerven die Milchdrüse wæhrend die Laktation. *Sitzungsberichte d. Kais. Akad. d. Wiss,* p. 88.

1877 **Buchholtz.** — Das Verhalten der Colostrumkorperchen bei unterlassener Sæugung. *Diss Gœttingen.*

1850 **Van Bueren.** — Die Entwicklung der Formbestandteile der Milch. *Neder. Lancet.* 2 ser. 4 Jaar. p. 277. 5 Jaarg p. 11.

1875 **Calvet.** — Contribution à l'histoire des suites de couches normales et pathologiques. *Thèse Paris.*

1839 **Cantraine.** — Obs. sur l'app. mammaire des Galéopithèques. *Bull de l'Acad. de Bruxelles.* T. VI, 2[e] partie, p. 65.

1903 **Cecca.** — Sulla ghiandola mammaria senile. *Bull. sc. med. Bologna.*

1835 **Christy.** — Note on the position of the Mammae in the Coypus. *Proceed. of the Zool. soc.,* p. 182.

1888 **Coën, E.** — Beitræge zur normalen und pathol. Histologie der Milchdrüse *Ziegler's Beitræge z. path. anat.* Bd. II, p. 83.

1900 [a] **Cohn.** — Uber Frauenmilch. *Berl. Klin. Woch.* N° 47, p. 1060.

1900 [b] **Cohn.** — Zur Morphologie der Milch. *Arch. pathol Anat.* Bd. 162, p. 187 et p. 406.

1840 **Cooper**. — The Anatomy and Diseases of the Breast. *London*.

1874 **Coyne**. — Lymphatiques lacunaires de la glande mammaire. *Compt. rend. soc. Biol.* p. 366.

1880 **Coyne.** — Lymphatiques mammaires *Sud-Ouest med. Bordeaux*.

1878 **Creighton.** — Contrib. to the physiol. and pathol. of the breast. *London*

1889 **Curtis**. — Le développement de la mamelle et du mamelon. *Revue biol. du Nord de la France.* N° 12, p. 141.

1890 **Czerny, A**. — Uber die Brustdrüsensecretion beim Neugeborenen u. über das Verhæltniss der sogenannten Kolostrum-Korpechen zur Milchsecretion. *Festschr. d'Hennoch* (70 Geburstag), p. 194.

1902 **Czerny** et **Keller.** — Des Kinde ernæhrung (Chapitre Colostrum) *Leipzig*, p. 410.

1899 **Dauthuile, G.** — Contribution à l'étude des anomalies mammaires dans leurs rapports avec l'embryologie *Thèse Lyon.*

1823 **Desmarest**. — Art. mamelles. *Dictionnaire des sciences naturelles*. T. XXVIII, p. 468.

1894 **Dmitrijewsky**. — O nerwach molotschnych jeles. *Thèse Kasan* Analysé *in Erg. f. Anat. u Entw.* (1895).

1889 **Dogiel**. — *Wratch*, ner. 16-19.

1837 **Donné**. — Du lait et en particulier celui des nourrices. *Paris*.

1846 **Donné.** — Conseils aux mères *Paris*.

1888 **Dreyfus.** — Zur path. Anatomie der Brustdrüse. *Virchow's Arch.* Bd. CXIII. p. 535.

1893 **Duclert, L**. — Etude histologique de la sécrétion du lait. *Thèse Montpellier*.

1899 **Eggeling, H.** — Uber die Stellung der Milchdrüsen. zù den übrigen Hautdrüsen I Mitteilung : Die ausgebildeten Mammardrüsen und die Milchdrüsen der Edentaten nebst Beobachtungen über die Speicheldrüsen der letzteren. *Semon, Zool. Forchungs reisen.* Bd. IV, p. 79.

1910 **Eggeling, H.** — Uber die Hautdrüsen der Monotremen. *Verh. d. Anat. Ges.* 14 Vers., p. 29.

1901 **Eggeling, H.** — Uber die Stellung der Milchdrüsen zu den übrigen Hautdrüsen. II Mitteilung : die Entwickelung der Mammardrüsen, Entwickelung und Bau der übrigen Hautdrüsen der Monotremen *Semon Zool. Forchungsreisen.* Bd IV, p. 175.

1904 **Eggeling, H.** — Uber ein wichtiges Stadium in der Entwickelung der menschlichen Milchdrüse. *Anat. Anz* Bd. XXIV, p. 595.

1905 [a] **Eggeling H.** — Uber die Drüsen des Warzenhofs beim Menschen. *Jena. Zeit. f. Naturwiss.* Bd. XXXIX p. 423.

1905 [b] **Eggeling, H.** — Uber die Stellung der Milchdrüsen zu den übrigen Hautdrüsen. III (letzte) Mittelung. Die Milchdrüsen und Hautdrüsen der Marsupialier. *Semon, Zool. Forchungsreisen.* Bd. IV, p. 301.

1907 **Eggeling, H.** — Uber die Stellung der Milchdrüsen zu den übrigen Hautdrüsen. Nachtrag zu II Mitteilung : Neue Beobachtungen über die Mammardrüsenentwickelung bei Echidna. *Semon, Zool Forchungsreisen.* Bd. IV, p. 335.

1907 **Elze, C.** — Beschreibung eines menschlichen Embryos von zirka 7^{mm}. grœsster Længe. *Anat. Hefte.* Abt. I, Bd. XXXV, p. 409.

1879 **Epstein.** — Uber die Milien im gesichte der Neugeborenen. *Centralzeitsch. f. Kinderheilk.*

1842 **Farhaüs.** — Uber die Saugorgane bei Myopotamus. *Isis,* p. 355.

1892 **Frommel**. — Zur Histologie u. Physiologie der Milchdrüse. *Bericht der 4 Vers. d. gesell f. Gynæk. Bonn.*

1878 **Furstenberg, M.** — Die Milchdrüse der Kuh. *Leipzig.*

1910 **Giard**. — De la méthode dans les sciences. Article Morphologie. *Paris.*

1873 **Gegenbaur, C.** — Bemerkungen über die Milchdrüsenpapillen der Sæugetiere. *Jenaische Zeit. f. med, u. Naturw* Bd. VII, p. 204.

1876 **Gegenbaur, C.** — Zur genaueren kenntniss der Zitzen der Sæugetiere. *Morphol. Jarhbuch.* Bd. I, p. 266

1883 **Gegenbaur, C.** — Zur næheren Kenntnis des Mammarorganes von Echidna. *Morphol. Jahrbuch.* Bd IX, p. 604.

1886 **Gegenbaur, C.** — Zur Kenntniss der Mammarorgane der Monotremen. *Leipzig.*

1856 **Gubler.** — Ueber die Absonderung u. Zusammensetz. der Milch bei Neugeborenen. *Journ. f. Kinderkrankheiten.* Bd XXVII.

1853 **Guillot**. — De la sécrétion du lait chez les enfan s nouveaux-nés et des accidents qui peuvent l'accompagner *Arch génér. de médecine.*

1897 **Heck, L.** — Echidna-Züchtung im Berliner Zool. Garten. *Sitzungsber. d. ges. f Naturf. Freunde. Berlin.* p. 187.

1883 **Heidenhain, R.** — Milchabsonderung. *Hermann's Handbuch der Physiologie.* V, 1re partie, p. 375.

1839 **Henle, J.** — Kolostrumkœrperchen. *Froriep's Notizen.* N° 223, p. 30.

1900 **Henneberg, B.** — Die erste Entwickelung der Mammarorgane bei der Ratte. *Anat. Hefte.* Abt I. Bd XIII, p. 1.

1871 **Hennig**. — Ein Beitrag zur Morph. der Weibl. Milchdrüse. *Arch. f. Gynæk.* II, p. 331.

1897 **Hennig.** — Ueber die Milchleiste. *Sitzber. der Naturw. Gesel. zu Leipzig* Ann 22-23, p. 193.

1897 **Hertwig. O.** — Traité d'embryologie. *Trad. française de* Julin.

1898 **Hirschland, L.** — Beitræge zur ersten Entwickelung der Mammarorgane beim Menschen. *Anat Hefte.* Bd XI, p. 221.

1910 **Hoche.** — Sur les parentés de la glande mammaire d'après des considérations normales et pathologiques (Note prél.). *Compt. rend. Soc Biol.* T. I, p. 1028.

1871 **Hüss** — Beitræge zur Entwicklungsgesch. der Milchdrüse. *Inaug. Diss.* Iéna.

1873 **Hüss.** — Beitræge zur Entwicklungsgesch. der Milchdrüse *Jenaïsche Zeitsch. f. Medizin.* p. 176.

1875 **Hyrtl.** — Lehrbuch der descript. Anatomie. 12 Aufl. p. 273.

1880 **Jakowski.** — Ueber die Milchdrüsen des Menschen u. der Thiere. *Akad. Krakau.* Voir compte rendu *in. Schwalbe's Jarhresb.* 1880.

1895 **Johanessen, A.** — Studien zur Sekretionsphysiologie der Frauenmilch. *Jahrbuch f. Kinderheilk.* p. 380.

1890 **Kadkin.** — Beitræge zur Anatomie der Milchdrüse wæhrend ihrer Thætigkeit. *Inaug. Diss. Petersburg.*

1897 **Kallius, E.** — Ein Fall von Milchleiste bei einem menschlichen Embryo. *An. Hette.* Bd VIII, p. 153.

1871 **Kehrer.** — Zur Morphologie des Milchcaseins *Leipzig.*

1897 **Keibell.** — Normentafel zur Entwicklungsgesch. des Schweines. *Iéna.*

1902 [a] **Keiffer.** — Recherches sur l'anat. et sur la physiol. de la mamelle. *Bullet. de la Société Belge de gynéc. et d'obstét.*

1902 [b] **Keiffer.** — La glande mammaire chez le fœtus et chez le nourrisson. *Soc. obstétricale de France.*

1891 **Klaatsch, H.** — Uber die Beziehungen zwischen Mammartasche und Marsupium. *Morphol. Jahrbuch.* Bd XVII, p. 483.

1892 **Klaatsch, H.** — Uber Mammartaschen bei erwachsenen Huftieren. *Morphol. Jahrbruch.* Bd XVIII, p. 349.

1893 **Klaatsch, H.** — Uber Marsupialrudimente bei Placentalieren. *Morphol Jahrbruch.* Bd XX, p. 276.

1895 **Klaatsch, H.** — Uber die Mammartaschen und das Marsupium von Echidna. *Anat. Anz.* Ergænzungsheft zum Bd X, p. 145.

1877 **Kolessnikow.** — Die Histologie der Milchdrüse der Kuh. *Virchow's Arch.* Bd LXX, p. 531.

1850 **Kœllicker, A.** — *Mitteilungen der naturwissensch. Gesell. in Zurich.* N° 41.

1869 **Kœllicker, A.** — Entwicklungsgechichte.

1879 **Kœllicker, A.** — Beitræge zur Kenntnis der Brustdrüse. *Verh. d. Med. Physik. Gesell. zu Wurzburg.* Bd XIV.

1898 **Kolossow.** — Eine Untersuchungsmethode des Epithalgewebes besonders der Drüsenepithelien und die erhaltenen Resultate. *Arch. f. mik. Anat. u. Entwickgesch.* Bd LII, p. 1.

1897 **Laguesse.** — Structure de la mamelle et sécrétion du lait. *Echo Méd. du Nord.* N° 35, p. 417.

1894 **Lacroix.** — De l'existence des cellules en paniers dans l'acinus et les conduits excréteurs de la glande mammaire. *Compt. rend. Acad. des Sciences.* T. CXIX, p. 748.

1852 **Langer, C.** — Ueber den Bau u. die Entwicklung der Milchdrüse bei beiden Geschlechtern. *Denkschr. d. Wiener Akad.* Bd III, Abth 2, p. 25.

1871 **Langer, C.** — Milchdrüse. *In Stricker's Handbuch der Lehre von den Geweben.* p 627.

1873 **Langhans.** — Zur patholog. Histologie der weiblichen Brustdrüse. *Virchow's Arch.* Bd LVIII, p. 132.

1875 **Langhans.** — Die Lymphgefæsse der Brustdrüse, etc. *Arch. f. Gynæk.* Bd VIII, p. 181.

1839 **Laurent.** — *Annales françaises et étrangères d'Anat. et de Phys.* Paris T. II, p 237.

1865-66 **Leisering**. — Atlas der Anatomie des Pferdes, etc.

1902 **Limon** — Phénomènes histol. de la sécrétion lactée. *Journ. de l'Anat. et de la Phys.* T. XXXVIII, p. 14.

1901 **Lourié.** — Contribution à l'étude des éléments figurés du colostrum et du lait. *Thèse Paris.*

1852 **Luchska.** — Die Anatomie der Mænnl. Brustdrüsen. *Muller's Arch. f. An. u. Phys.* p. 402.

1903 **Marfan.** — Traité de l'alimentation des enfants du premier âge. *Paris.*

1887 **Malkmus**. — Die rudimentære Beuteltasche des Schafes. *Dissert.* et *Berl. Arch. f. Wiss. Tierheilkunde*, p. 1.

1820 **Meckel, J.-F.** — Handbuch der Menslichen Anatomie.

1898 **Michaëlis, L.** — Beitræge zur Kenntniss der Milchsekretion. *Arch. f. Mikr. Anat. u. Entw.* Bd LI, p. 711.

1887 **Middendorp**. — Die Injection der Mamma. *J. mens. internat. d'An. et de Phys.* T. VII, p. 51.

1870 **Milne-Edwards.** — Leçons sur la physiologie et l'anatomie comparée de l'homme et des animaux. *Paris.* T. IX, p. 124.

1765 **Morgagni.** — Opera omnia, adversaria anatomica. V. Animadversio I. Patavium.

1833 **Morgan, J.** — Description of the Mammary Organ of the Kangurow. *Transactions of the Lin. Soc. of London.* T. XVI.

1897 **Mori, A.** — Sulle variazoni di struttura della ghiandola mammale. *Lo Sperimentale.* T. XXXXVI, p. 444.

1881 **Moullin, M.** — The membr. propria of the Mammary Gland. *J. of Anat. et Phys.* T. XV, p. 346.

1840 **Nasse.** — Uber die mikroskopischen Bestandteile der Milch *Arch. f. Anat. u. Phys.* p. 259.

1886 **Nissen, F.** — Uber das Verhalten der Kerne in den Milchdrüsenzellen bei der Absonderung. *Arch. f. mikrosk. Anat.* Bd XXVI, p. 337.

1882 **Nusbaum**. — Ueber den Bau u. die Thætigkeit der Drüsen. *Arch. f. mikrosk. Anat.* Bd XXI, p. 296.

1898 **Ottolenghi, D.** — Contribuzione à l'histologia de la gl. mam. fonctionnante. *Arch. ital biol.* T. XXXII, p. 270.

1901 **Ottolenghi, D.** — Beitrag zur Histologie der funktionierenden Milchdrüse *Arch. f. mikrosk. Anat.* Bd LVIII, p. 581.

1884 **Paul, H.** — Uber Hautanpassung der Sæugetiere. *Iéna.*

1880 **Partsch, C.** — Uber den feineren Bau der Milchdrüse. *Diss. Bresslau.*

1904 **Piet.** — Notes anatomiques sur la glande mammaire et ses vaisseaux sanguins. *Thèse Paris.*

1904 **Popper.** — Die Formelemente des Colostrums, ihre Entstehung und Bedeutung. *Pflüger's Arch* Bd CV, p. 573.

1911 **Prenant** et **Bouin.** — Art. Glande mammaire. *Traité d'Histologie, Paris.* T. II, p 642.

1899 **Profé, O.** — Beitræge zur Ontogenie u. Phylogenie der Mammarorgane. *Anat. Hefte.* Bd XI, H. 3, p 247.

1879 [a] **Rauber, A.** — Uber die Absonderung der Milch. *Schmidt's Jahrbuch.* Bd CLXXXI, p. 14.

1879 [b] **Rauber, A.** — Bemerkungen über den feineren Bau der Milchdrüsen. *Schmidt's Jahrbuch.* Bd CLXXXII, p. 7.

1904 **Raubitschek.** — Uber die Brustdrüsen menschlicher Neugeborener. *Zeitsch. f. Heilkund.* Abth. f. path. an. H. I.

1894 [a] **Regaud.** — Sur les origines des vaisseaux lymphatiques de la mamelle. *Compt. rend. Soc. de Biologie.* p. 495.

1894 [b] **Regaud.** — Etude histologique sur les vaisseaux lymphatiques de la glande mammaire. *J. de l'Anat. et de la Phys.* N° 6, p. 716.

1900 **Regaud.** — Origine des vaisseaux lymphatiques de la glande mammaire. *Bibliogr. anatomique.* T. VIII, p. 261.

1882 **Rein**. — Untersuchungen über embryonale Entwicklungsgeschichte der Milchdrüse. *Arch. f. mikrosk. Anat.* Bd XX, p. 431 et Bd XXI, p. 678.

1847 **Reinhardt**. — Ueber die Entstehung der Knœrchenzellen. *Virchow's Arch.* Bd I, p. 52.

1897 **Renaut**. — Traité d'Histologie pratique. *Paris*. T. II, f. 1, p. 398.

1850 **Robin**. — De la corrélation existant entre le dévelop. de l'utérus et celui de la mamelle. *Gazette médicale*. N° 13.

1831 **Rudolphi**. — Einige Bemerkungen über den Bau der Brüste. *Mém. de l'Acad. de Berlin*. p. 337.

1895 **Ruge, G.** — Die Hautmusculatur der Monotremen u. ihre Beziehungen zu den Marsupial-u Mammarapparate. *Semon's Forchungsreisen*. Bd II, p. 77.

1881 **Sæfftigen**. — Structure des glandes lactifères pendant la période de lactation. *Bul. de l'Acad. des Sciences de Saint-Pétersbourg*. T. XXVIII, p. 78.

1909 **Sassenhagen**. — Ueber die biologischen Eigenschaften der Colostral und Mastitismilch. *Inaug. Diss. Bern*.

1851 **Scanzoni**. — Ueber die Milschsecretion u. die entzundlichen Anschwellungen der Brustdrüsen bei Neugeborenen. *Würzburg*. Bd II.

1899 **Schickelé, G**. — Beitræge zur Morphologie u. Entwicklung der normalen u. überzæhligen Milchdrüsen. *Zeitsch f Morph. u Anthrop*. Bd I, p 507.

1904 **Schlachta**. — Beitræge zur mikroskopichen Anat. der Prostate u Mamma des Neugeborenen. *Arch. f. mihrosk. Anat. u. Entw*. B d LXIV p. 405.

1877 **Schmid, H**. — Zur Lehre von der Milchsekretion. *Diss. Würzburg*.

1896 **Schmidt, Hugo**. — Uber normale Hyperthelie menschlicher embryonen u. über die erste Anlage der menschlichen Milchdrüsen uberhaupt. *Morph. Arbeit* Bd VII, p. 157.

1883 **Schmidt, M.** — Beitrag zur Kenntniss der Milchsekretion. *Pflüger's Archiv.* Bd I, p. 602.

1898 **Schmitt, Heinrich.** — Uber die Entwickelung der Milchdrüse u. die Hyperthélie menschlicher Embryonen. *Morphol. Arbeit.* Bd VIII, p. 236.

1892 [a] **Schultze, O.** Uber die erste Anlage des Milchdrüsenapparates. *An. Anz.* Bd VIII, nos 9-10, p. 265.

1892 [b] **Schultze, O.** — Milchdrüsenentwicklung u. Polymastie. *Münch med. Woch.*, p. 432.

1893 **Schultze, O.** — Beitrag zur Entwicklungsgeschichte der Milchdrüsen. *Verhandl. d. phys. med. Gesell. Würzburg.* Bd XXVI, no 6.

1872 **Schwalbe** — Ueber die Membran der Milchkügelchen. *Arch. f. mikrosk. Anat.* Bd VIII, p. 269.

1894 **Semon.** — Zur Entwickelungsgeschichte der Monotromen. *Zool. Forchungsreisen. Iéna.*

1874 **De Sinéty.** — Les globules du lait. *Arch. de Phys.* p. 218.

1875 **De Sinéty.** — Recherches sur la mamelle des enfants nouveaux-nés. *Arch. de Phys. Norm. et Path.* T. II.

1877 **De Sinéty.** — Sur le développement et l'histologie comparée de la mamelle. *Compt. rend. Soc. Biol.* p. 42

1879 **De Sinéty.** — De l'innervation de la mamelle. *Gazette méd. de Paris.* No 46.

1899 **Sixta, W.** — Wie junge Ornithorhynchi die Milch ihrer Mutter saugen. *Zool. Anz.* Bd XXII, p. 241.

1880 **Sorgius.** — Die Lymphgefæsse der weibl. Brustdrüse. *Thèse Strasbourg.*

1899 **Spampani.** — Sopra la glandula mammaria nella segregaz. del latte. *Monit. Zool. ital.* X, p, 228.

1893 **Steinhaus, J.** — Die Morphologie der Milchsabsonderung. *Arch. f. Anat. u. Phys.* Suppl. Bd, p. 54.

1899 **Sticker, A.** — Zur Histologie der Milchdrüse. *Arch. f. mikrosk. Anat.* Bd LIV, p. 1.

1892 **Stiles.** — Anat. chir. de la mamelle. *Edimb. med. Journ.* T. XXXVII. p. 1099.

1898 **Strahl.** — Ueber die Enwick. der Mammarorgane beim Menschen. *Verhandl. d. Anat. Gesells., 12te vers., Kiel.* p. 236.

1887 **Stœhr.** — Lehrbuch der Anatomie u. der mikrosk. Anatomie des Menschen. *Iéna.* p. 194.

1896 **Szabo, J.** — Die Milchdrüse im Ruhezustande u. während ihrer Thætigkeit. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* An. Abtheil , p. 352.

1882 **Talma.** — Beitrag zur Histogenese der weiblichen Brustdrüse. *Arch. f. mikrosk. Anat.* Bd XX, p. 145.

1881 **Tarnier** et **Chantreuil.** — Traité de l'art des accouchements. *Paris.* T. I.

1892 **Tourneux.** — Traité d'histologie.

1903 a **Tricomi Allegra.** — Studio sulla mamella. *Anat. Anz.* Bd XXIII, p. 220.

1903 b **Tricomi Allegra.** — Terminazioni nervose nella glandola mammaria. *An. Anz.* Bd XXIII. p. 315.

1898 a **Unger** — Das Colostrum. *Virchow's Arch.* Bd CLI H. I.

1898 b **Unger** — Beitræge zur Anatomie u. Physiologie der Milchdrüse. *Anat. Hefte.* Bd XXXII, p. 153.

1862 **Virchow.** — Cellularpathologie. III Aufl.

1877 **Wendt.** — Die Harder'sche Drüse. *Strassburg.*

1893 **Wiedersheim** — Grundriss der vergleichenden Anatomie der Wirbelthiere. *3 Aufl. Iéna.* p. 45.

1850 **Will.** — Uber die Milchabsonderung.

1875 **Winkler.** — Bau der Milchdrüse. *Centralblatt f. und. Wissensch.* p. 15.

1877 **Winkler.** — Beitrag zur Histologie und Nervenverteilung in der Mamma. *Arch. f. Gynœk.* Bd XI, p. 294.

1894 **Zimmermann.** — Beitræge zur Kenntniss einigen, Drüsen und Epithelien. *Arch. f. mikrosk. Anat.* Bd LII, p. 552.

II. — Physiologie

1909 [a] **Ancel** et **Bouin** — Sur la fonction du corps jaune. Méthode de recherches (première note préliminaire) *Compt. rend. Soc. Biol.* T. LXVI, p. 454.

1909 [b] **Ancel** et **Bouin** — Sur la fonction du corps jaune. Action du corps jaune vrai sur l'utérus (deuxième note préliminaire). *Compt. rend. Soc. Biol.* T. LXVI, p 505.

1909 [c] **Ancel** et **Bouin**. — Sur la fonction du corps jaune. Action du corps jaune vrai sur la glande mammaire (troisième note préliminaire). *Compt. rend. Soc. Biol.* T. LXVI, p. 605.

1909 [d] **Ancel** et **Bouin**. — Sur la fonction du corps jaune. Démonstration expérimentale de son action (quatrième note préliminaire). *Compt. rend. Soc. Biol.* T. LXVI, p. 689.

1909 [e] **Ancel** et **Bouin**. — Sur les homologies et la signification des glandes à sécrétion interne de l'ovaire. (première note préliminaire). *Compt. rend. Soc. Biol.* T. LXVII, p. 464.

1909 [f] **Ancel** et **Bouin**. — Sur les homologies et la signification des glandes à sécrétion interne de l'ovaire. (deuxième note préliminaire). *Compt. rend. Soc. Biol.* T. LXVII, p. 497.

1910 **Ancel** et **Bouin**. — Recherches sur les fonctions du corps jaune gestatif. — I. Sur le déterminisme de la préparation de l'utérus à la fixation de l'œuf. *Journ. de phys. et de path. générale.* N° 1. p. 1.

1911 [a] **Ancel** et **Bouin**. — Recherches sur les fonctions du corps jaune gestatif — II Sur le déterminisme du développement de la glande mammaire au cours de la gestation *Journ. de phys. et de path générale.* N° 1, p. 31.

1911 [b] **Ancel** et **Bouin**. — Sur l'existence d'une glande myométriale endocrine chez la lapine gestante. (Communication préliminaire) *Compt. rend. Assoc. des Anat* 13e réunion, Paris. P. 97.

1911 [c] **Ancel** et **Bouin**. — Glande mammaire et corps jaune *Presse médicale*. N° 55, p. 577.

1912 **Ancel** et **Bouin**. — Sur l'évolution de la glande mammaire pendant la gestation. Déterminisme de la phase glandulaire gravidique *Compt. rend. Soc. Biol.* T. LXXII, p. 129.

1901 **Basch, K**. — Die Innervation der Milchdrüse. *Verhandlungen der Naturforscherversammlung in Hamburg.*

1903 **Basch, K**. — Die Physiologie der Milchabsonderung. *Ergebnisse der Physiol.* T. II, 1re partie, p. 326.

1909 **Basch, K** — *Monatschrift für Kinderheilkunde.* Bd VIII, n° 9, p. 513.

1910 **Basch, K** — Ueber experimentelle Milchauslœsung und über das Verhalten der Milchabsonderung bei den zusammen gewachsenen Schwestern Blazek. *Deutsche med. Wochenschr.* N° 21.

1906 **Bayliss** et **Starling**. — Die chemische Koordination. *Ergebnisse der Physiol.*

1872 **Claude Bernard**. — Physiologie générale.

1910 **Biedl** et **Kœnigstein** — Untersuchungen über das Brustdrüsenhormon der Graviditæt. *Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap.* Bd VIII, p. 358.

1902 **Bouchacourt**. — Nouvelles recherches sur l'opothérapie placentaire. *Compt. rend. Soc. Biol.* p, 133.

1891 **Brown-Sequard**. — *Arch. de phys. norm. et path.*

1906 **Cramer**. — Transplantation menschlicher Ovarien. *Münchner med. Wochenschr.* N° 39, p. 1906.

1909 **Cramer**. — Zur Physiologie der Milchsekretion. *Münchner med. Wochenschr.* N° 30, p. 1521.

1855 **Eckhard**. — Die Nerven der weiblichen Brustdrüse und ihre Einfluss auf die Sekretion. *Beitræge zur Anat u. Phys.* Giessen. Bd I, p. 18.

1909 [a] **Fellner**. — Ueber die Thætigkeit des Ovariums in der Schwangerschaft. *Arch. f. Gynæk.* Bd LXXXVII. H 2, p. 348.

1909 [b] **Fellner**. — Ueber physiologische Graviditæterscheinungen bei Mutter und Kind. *Gynkœ Rundschau.* H. 6.

1909 **Ferroni**. — Le attuali questioni sulla secrezione mammaria. *Annali d'ost. e Ginec.* T. XXI, avril.

1653 **Florentini**. — De Genuino puerorum lacte et de mamillarum in viro lactifero structura. *Disqitio Lucæ.*

1908 **Foâ**. — Sui fattori che determinano l'accrescimento e la funzione della ghiandola mammaria. *Arch. di Fisiologia.* T. V, p. 520.

1905 **Foges**. — Zur physiologischen Beziehungen von Mamma und Genitalien. *Zentralblatt f. Physiol.* Bd XIX, p. 233.

1908 **Foges**. — Zur physiologischen Beziehungen von Mamma und Genitale. *Wien. Klin. Woch.* Bd XXI, p. 137.

1903 **Frænkel**. — Die Function des Corpus luteum. *Arch. f. Gynæk.* Bd LXVIII, p. 438.

1909 **Fræhner**. — Laktation und Træchtigkeit. *Deutsche tierærztliche Wochensch* N° 12, p. 170.

1904 **Frongia**. — Rapporti umorali fra l'utero e la mamella. *Il policlinico*, sezione pratica, p. 1087.

1911 **Franck** et **Unger**. — An experimental Study of the Causes Which Produce the Growth of the Mammary Gland. *Arch of int. medic.* V. VII, p 812.

1904 **Gauthier**. — *Cent. f. Gynæk.* Cité d'après Halban.

1908 **Gelhorn** — Abnormal Mammary Secretion. *Journ. Amer. Med. Assoc.* Novembre.

1873 **Goltz** et **Freusberg**. — Uber den Einfluss des Nervensystems auf den Vorgang whærend der Geburt. *Pflüger's Arch. f. Phys* Bd IX, p. 552

1896 **Goltz** et **Ewald**. — Der Hund mit verkürztem Rückenmark. *Pflüger's Arch J. Phys.* Bd LXIII, p. 385.

1900 **Halban**. — Uber den Einfluss der Ovarien auf die Entwicklung des Genitals *Monats. f. Geburth. u. Gynæk.* Bd XII.

1901 **Halban**. — Beitrag zur Lehre von Menstruation. *Verhandl. d. deutschen Gesellsch f. Gyn.* Giessen.

1905 **Halban**. — Die innere Secretion von Ovarium und Placenta und ihre Bedeutung für die Funktion der Milchdrüse. *Arch. f. Gynæk.* Bd LXXII, p. 353.

1884 **Hammerbacher**. — Ueber den Einfluss des Pilocarpin und Atropin auf die Milchbildung. *Pflügers'Arch.* Bd XXXIII, p. 228.

1906 **Heape**. — The Source of the Stimulus which Causes of the Development of the Mammary Gland and the Secretion of Milk. *Journ. Physiol. Proc.* Vol. XXXIV.

1904 **Hildebrandt**. — Die Lehre von der Milchbildung. *Hofmeister's Beitræge zur chemische Physiol* Bd V, p. 413.

1888 **Hughlings-Jackson**. — *Brit. Med. Journ.* 21 juillet.

1902 **Keiffer**. — La glande mammaire chez le fœtus et chez le nourrisson. *Soc. obst de France.*

1896 **Knauer**. — Einige Versuche über Ovarientransplantation bei Kaninchen. *Zentralbl, f. gyn.* p. 524.

1898 **Knauer**. — Zur Ovarientransplantation. *Zentralbl. f. Gyn.* p. 201.

1900 **Knauer**. - Die Ovarientransplantation. *Arch. f. Gyn.* Bd LX, H, 2, p. 322.

1902 **Knœpfelmacher, W**. — Uber Auslœsung der Milchsekretion bei Mutter und Kind. *Jahrh. f. Kinderheikunde*, p. 791

1879 **Laffont**. — Recherches sur la sécrétion et l'innervation de la mamelle. *Gaz. méd. de Paris* n° 14 et *Comp. rend. soc. Biol.* p. 289.

1906 **Lane Claypon et Starling**. — An Experimental Enquiry in to the Factors which Determine the Growth and Activity of the Mammary Glands *Proced. of the Roy. Soc.* Série B, T. LXXVII, p. 505.

1910 **Lederer** et **Prisbram**. — Experimentellen Beitrag zur Frage über die Beziehung zwischen Placenta und Brustdrüsenfunktion. *Arch f. ges. Physiol.* Bd CXXXIV, p 531.

1910 **Lombroso** et **Bolaffio**. — La parabiose et la question des facteurs qui déterminent la fonction mammaire, etc. *Arch. ital. de Biol.* T. LIII, f. III, p. 447.

1906 **Marschall** et **Jolly**. — Contributions to the Physiology of Mammalian Reproduction. *Phil. Trans. Roy Soc.* T. CXCVIII. B.

1895 **Mironow**. — De l'influence du syst. nerveux sur les glandes mammaires. *Arch. soc. Biol de St-Pétersbourg.* T. III. p 353.

1909 **Niskoubina**. — Recherches sur la morphologie et la fonction du corps jaune de la grossesse. *Thèse Nancy.*

1911 **O'Donoghue**. — The Growth-Changes in the Mammary Apparatus of Dasyurus and the Relation of the Corpora lutea thereto. *The quaterly Journ. of microsc. sc.* Vd. LVII, 2e partie, p. 187.

1870 **Paterson**. — Edinburgh. med. Jour. cité d'après Halban.

1901 **Pfister**. — Uber die reflektorische Beziehung zwischen Mamma und Genitalien. *Beit. z. Geburtsk u. Gyn.* H. 3 4

1880 **Rein** — Untersuchungen über die Innervation des Uterus. *Pflüger's Arch. f. Pys*

1898 **Ribbert, C.** — Transplantation von Ovarien, Hoden, Mamma. *Arch. f. Entwicklungsmech.* Bd VIII, p. 683.

1876 **Rœhrig, A.** — Experimentelle Untersuchungen über die Physiologie der Milchabsonderung. *Virchows' Arch* Bd LXVII, p. 109.

1897 **Routh.** — Parturition during Paraplegia with Cases. *Trans. Obstet. Soc. of Lond.* Vol. XXXIX

1898 **Schein.** — Theorie der Milchsekretion. *Wien. med. Wochensch.* N° 36, p. 43.

1888 **Schlichter, F.** — Einfluss der Menstruation auf die Laktation. *Wien. kl. Wochensch.* p. 978.

1902 **De Sinéty.** — Remarques relatives à la sécrétion lactée. *Comp. rend. soc. Biol*, p 229.

1901 **Van der Stricht.** — La rupture du follicule ovarique et l'histogénèse du corps jaune. *Comp. rend. Assoc. Anat.* Lyon.

1882 **Stumpf.** — Uber die Veranderungen der Milchsekretion unter dem Einflusse einiger Medicamente. *Arch. f Klin. med.* Bd XXX, p. 201.

1910 **Tandler J.** — Uber den Einfluss der innersekretorischen Anteile der Geschlechtsdrüsen auf die aüssere Erscheinung des Menschen. *Wien. kl. Wochens*, p. 459.

1888 **Temesvary.** — *Arch. f Gynæk.* T. XXXIII, cité d'après Halban.

1888 **Valentovicz.** — Uber den Einfluss des. N. sperm. auf die Milchabsonderung. *Przeglad Weterinarsci.*

1908 **Villemin.** — Le corps jaune considéré comme glande à sécrétion interne. *Thèse Lyon.*

EXPLICATION DES PLANCHES

PLANCHE I

PHOTOGRAPHIE DE GLANDES MAMMAIRES ÉTALÉES À PLAT ET COLORÉES EN MASSE. (*Grandeur nature*).

Les canaux excréteurs, les acinis sécréteurs se détachent en noir sur un fond pâle ou incolore. (Nous devons à l'obligeance de MM. les Professeurs ANCEL et BOUIN de pouvoir reproduire les photographies des glandes mammaires qu'ils ont disséquées, fixées et colorées par une méthode indiquée dans un article paru le 1er Janvier 1911 dans le *Journ. de Phys. et de Path. générale.*)

Figure 1. — Deux glandes mammaires voisines de lapine *en rut*.

Figure 2. — Deux glandes mammaires de lapine *5 jours après son premier rapprochement sexuel avec un mâle aspermatogène*. — Les digitations des deux glandes voisines se rejoignent. Les canaux lobaires sont complètement développés. Il y a encore peu d'acinis formés.

Figure 3. — Deux glandes mammaires de lapine *vierge 4 jours et 18 heures après l'apparition des corps jaunes provoquée par rupture artificielle des follicules aux ciseaux*. — Le développement du parenchyme mammaire est comparable à celui observé dans la figure précédente.

Figure 4. — Glande mammaire de lapine *16 jours après son premier rapprochement sexuel avec un mâle aspermatogène*. — La glande mammaire est complètement développée. Les plus fins rameaux excréteurs sont recouverts d'une multitude d'acinis sécréteurs.

Figure 5. — Glande mammaire de lapine *19 jours après coït infécond*. — Cette photographie ne laisse pas encore voir l'involution de la glande mammaire qui n'est constatable que sur des préparations microscopiques.

Figure 6. — Glande mammaire de lapine 25 *jours après coït infécond.* — La comparaison de cette photographie avec les deux précédentes montre que les acinis sont devenus beaucoup plus grêles, et moins nombreux. La mamelle est en pleine atrophie.

PLANCHE II

PHOTOGRAPHIES DE PRÉPARATIONS MICROSCOPIQUES.
(*Grossissement 100 D.*)

Figure 7. — Glande mammaire de lapine *vierge en rut.* — Canal lobaire avec ses deux assises épithéliales, émettant des branches latérales et terminales. Ces derniers diverticules forment des figures en rosette.

Figure 8. — Glande mammaire de lapine *48 heures après l'accouplement.* — Apparition d'un grand nombre de canalicules excréteurs.

Figure 9. — Glande mammaire de lapine *10 jours et 19 heures après l'accouplement.* — Les lobes sont constitués par de nombreux acinis qui forment de petits groupes isolés par des plages conjonctives.

PLANCHES III, IV et V

PHOTOGRAPHIES DE PRÉPARATIONS MICROSCOPIQUES.
(*Grossissement 47 D.*)

(Cette série de photographies montre les diverses phases du développement de la mamelle et la phase scandulaire gravidique.)

Figure 10. — Glande mammaire de lapine *impubère et vierge, âgée de six mois.* — Des préparations de telles glandes ne présentent que des coupes de conduits galactophores. On n'observe encore aucun conduit excréteur de second ordre, ni aucun acinus sécréteur.

Figure 11. — Glande mammaire de lapine *vierge en rut* — Conduit galactophore et canal secondaire sur lequel sont branchés les diverticules examinés à un plus fort grossissement dans la fig. 7.

Figure 12. - Glande mammaire de lapine *48 heures après coït.* — Autour d'une section d'un canal lobaire on aperçoit les sections de nombreux canaux lobulaires. Le conjonctif périglandulaire se dessine par la direction de ses fibres et sa condensation plus grande.

Figure 13. — Glande mammaire de lapine *5 jours après coït.* — Les lobes glandulaires s'individualisent et deviennent plus nombreux.

Figure 14. — Glande mammaire de lapine *10 jours et 19 heures après coït.* — Les lobes glandulaires sont formés et constitués par de nombreux acinis appendus à une série de petits canalicules groupés autour d'un canal lobaire. Le tissu conjonctif interlobaire se présente sous l'aspect de larges bandes conjonctives.

Figure 15 — Glande mammaire de lapine *14 jours après coït.* — Les lobes se sont encore développés par l'adjonction de nombreux acinis et le tissu conjonctif interlobaire est réduit à de petites bandelettes. On observe à la périphérie de certains lobes des acinis plus volumineux, ce sont ceux qui déjà constitués au début de la période se sont mis à élaborer leur produit de sécrétion.

Figure 16. — Glande mammaire de lapine *16 jours après coït fécondant.* — Les lobes ont atteint leurs dimensions maxima.

Figure 17. — Glande mammaire de lapine *19 jours après coït fécondant.* — Coupe pratiquée à la périphérie de la glande. Les lumières acineuses sont légèrement plus dilatées qu'aux jours précédents ; la lumière d'un canal lobaire renferme un léger excréta.

Figure 18. — Glande mammaire de lapine *19 jours et* 5 *heures après coït fécondant.* — Coupe faite en un point du champ glandulaire où la sécrétion est manifeste (îlot blanchâtre). Les lumières acineuses se dilatent et renferment un abondant produit de sécrétion.

Figure 19. — Glande mammaire de lapine *22 jours après coït fécondant.* — L'aspet est le même que celui observé dans la photographie précédente, mais il s'est généralisé à tout le champ glandulaire.

Figure 20. — Glande mammaire de lapine *25 jours après coït fécondant.* — Les alvéoles sont très dilatés, on n'aperçoit plus le conjontif interalvéolaire et le conjonctif interlobulaire ne se dessine plus que sous l'aspect de fines lamelles.

Figure 21. — Glande mammaire de lapine *28 jours après coït fécondant.* — Les alvéoles atteignent d'énormes dimensions et refoulent le conjonctif périglandulaire dont on ne voit plus de traces.

Figure 22. — Glande mammaire de lapine *30 jours après coït fécondant.* — La réplétion alvéolaire atteint son maximum et les canaux lobaires sont distendus par par l'accumulation des produits excrétés,

Figure 23. — Glande mammaire de lapine *25 jours après coït stérile.* — Cette photographie montre l'involution de la glande mammaire lors d'un accouplement stérile.

PLANCHES VI et VII

Dessins de coupes microscopiques

(Grossissement 457 D.)

Cette série de dessins montre très nettement la succession des phases d'accroissement et de sécrétion gravidiques

Figure 24. — Glande mammaire de lapine *vierge en rut.* — Les canaux galactophores s'allongent et émettent des diverticules.

Figure 25. — Glande mammaire de lapine *après coït.* — Les canaux excréteurs s'accroissent. Les fibres conjonctives s'orientent autour des bourgeons terminaux.

Figure 26. — Glande mammaire de lapine *3 jours après coït.* — Le nombre des canaux secondaires et tertiaires augmente, on observe la formation d'acinis sécréteurs.

Figure 27. — Glande mammaire de lapine *5 jours après coït.* — La prolifération par voie de mitose est très active, les acinis refoulent le conjonctif intraglandulaire qui devient plus dense.

Figure 28. — Glande mammaire de lapine *10 jours et 19 heures après coït.* — Les acinis sont nombreux à lumière faible et les cellules épithéliales ne présentent que de légers processus sécrétoires.

Figure 29. — Glande mammaire de lapine *14 jours près coït.* — Les acinis sont définitivement constitués et les cellules épithéliales manifestent une certaine activité sécrétoire. Le conjonctif est parsemé de leucocytes, de mastzellen ; les capillaires y sont très dilatés.

Figure 30. — Glande mammaire de lapine *16 jours après coït.* — L'aspect est à peu près le même qu'au 14e jour, la glande élabore un faible produit de sécrétion. On n'y observe plus aucune mitose.

Figure 31. — Glande mammaire de lapine *19 jours et 5 heures après coït fécondant.* — Dessin d'une coupe pratiquée en un point de la glande qui sécrète activement. Les lumières alvéolaires sont remplies d'un plasma granuleux au pourtour duquel on observe quelques vésicule butyreuses.

Figure 32. — Glande mammaire de lapine *22 jours après coït fécondant.* — Les lumières glandulaires sont distendues par un produit de sécrétion formé d'un plasma ou nagent des globules graisseux. L'épithélium alvéolaire diminue de hauteur.

Figure 33. — Glande mammaire de lapine *25 jours après coït fécondant.* — L'élaboration glandulaire s'accumule dans les lumières acineuses et l'épithélium alvéolaire s'aplatit. On observe quelques amas chromatiques dans les lumières alvéolaires.

Figure 34. — Glande mammaire de lapine *28 jours après coït fécondant.* — L'épithélium alvéolaire se réduit à un

mince liseré et le conjonctif intéralvéolaire semble faire défaut.

Figure 35 — Glande mammaire de lapine *30 jours après coït fécondant.* — L'épithélium est distendu au maximum et présente l'aspect de tissu pulmonaire surdistendu.

PLANCHE VIII

Dessins de coupes microscopiques

(Grossissement 457 D).

Figure 36. — Glande mammaire de lapine *19 jours après coït fécondant.* — La glande mammaire présente le même aspect qu'au 16e jour.

Figure 37. — Glande mammaire de lapine *19 jours après coït stérile.* — Ce dessin comparé au précédent montre que la glande mammaire qui s'est développée comme dans une grossesse normale est déjà en involution au 19e jour lorsque le coït a été infécond.

PLANCHE IX

Dessins de préparations microscopiques

Figure 38. — Glande mammaire *25 jours après coït stérile.*— *(Grossissement 457 D.)* Régression très nette de la glande mammaire. Le conjonctif semble étouffer dans ses mailles les alvéoles qui dégénèrent.

Figure 39. — Glande mammaire *25 jours après coït stérile.*— *(Grossissement 1109 D)* Acinus en involution, la lumière est très réduite. Les cellules dégénèrent, l'une d'entre elles est tombée dans la lumière alvéolaire qu'elle obture totalement Les noyaux subsistent une désintégration pycnotique.

Figure 40. — Glande mammaire *25 jours après coït fécondant.* — *(Grossissement 1109 D.)* Portion d'un acinus en activité sécrétoire. Coupe d'une cellule myo-épithéliale le conjonctif intéralvéolaire est à peine visible.

TABLE DES MATIÈRES

Pages.

INTRODUCTION. 5

PREMIÈRE PARTIE

Etude morphologique des transformations de la glande mammaire au cours de son évolution. 11

CHAPITRE PREMIER. — Période de développement. . . . 12
I. — Phase d'organogénèse. 12
§ 1. — Chez les Placentaires 12
A. — Premier développement 13
B. — Organogénèse. 30
§ 2. — Chez les Aplacentaires. 42
A. — Chez les monotrèmes. 42
B. — Chez les marsupiaux 45
II. — Phase sécrétoire du fœtus et du nouveau-né . . 50

CHAPITRE II. — Période impubère 54
A. — Chez la lapine. 55
B. — Chez les autres animaux placentaires. . . . 59
C. — Chez la femme 60

CHAPITRE III. — Période pubère 63
A. — Chez la lapine 65
B. — Chez la femme 69

CHAPITRE IV. — Période gravidique. 73
I. — Phase de développement gravidique. 74
§ 1. — Etude descriptive de la phase de développement gravidique. 75
A. — Chez la lapine 75
B. — Chez les autres animaux placentaires . . . 87
C. — Chez la femme 90
§ 2. — Structure de la mamelle à la fin de la phase de développement gravidique 95

A. — Alvéoles sécréteurs. 95
B. — Voies excrétrices 100
C. — Tissu conjonctif. — Vaisseaux et nerfs . . 102
II. — Phase glandulaire gravidique. 106
§ 1. — Etude descriptive de la phase glandulaire gravidique. 107
A. — Chez la lapine 107
B. — Chez les autres animaux placentaires . . . 113
C. — Chez la femme. 115
§ 2. — Etude de la sécrétion glandulaire gravidique. 117
A. — Nature des éléments de la sécrétion colostrale. 118
B. — Origine des éléments de la sécrétion colostrale 122

CHAPITRE V. — Période postgravidique 126
I. — Phase de la lactation 127
§ 1. — Morphologie et anatomie microscopique de la mamelle lors de la lactation 128
§ 2. — Phénomènes cytologiques de la sécrétion lactée 131
A. — Historique 131
B. — Cycle sécrétoire de l'épithélium alvéolaire. . 136
§ 3. — Nature du produit de sécrétion. Le lait . . . 143
II. — Phase de régression 144

CHAPITRE VI. — Période sénile 148

CHAPITRE VII. — Résumé et Conclusions. 150

DEUXIÈME PARTIE

Étude du déterminisme des différentes phases de l'évolution de la glande mammaire 162

CHAPITRE PREMIER. — Historique 164
I. — Théorie nerveuse. 164
II. — Théorie hormonienne 169

CHAPITRE II. — Étude des causes qui agissent sur l'évolution de la mamelle 193

I. Période de développement 193
II. Période impubère 195
III. Période pubère 197
IV. Période gravidique 201
V. Période postgravidique 215
VI. Période sénile 220

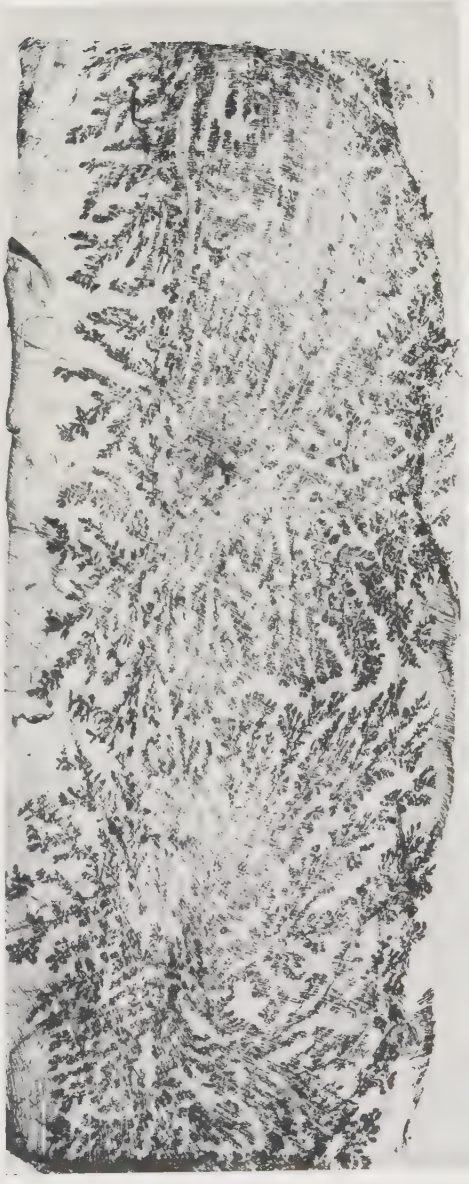
Chapitre III. — Résumé et Conclusions. 221
Conclusions générales 229
Index bibliographique 235
Explication des planches. 255

Vu :
Nancy, le 10 février 1912.
Le Président de la Thèse,
BOUIN.

Vu :
Nancy, le 12 février 1912.
Le Doyen,
GROSS.

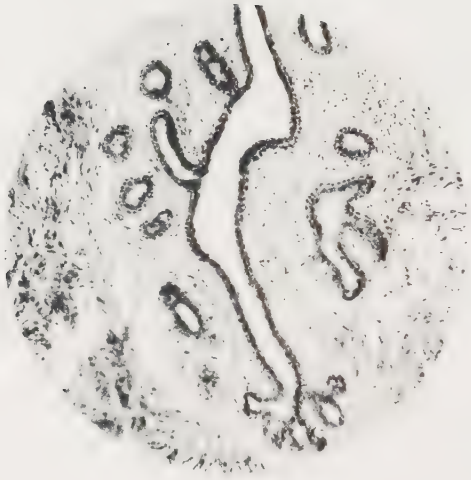
Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 12 février 1912.
Le Recteur de l'Académie,
CH. ADAM,
Correspondant de l'Institut.

5

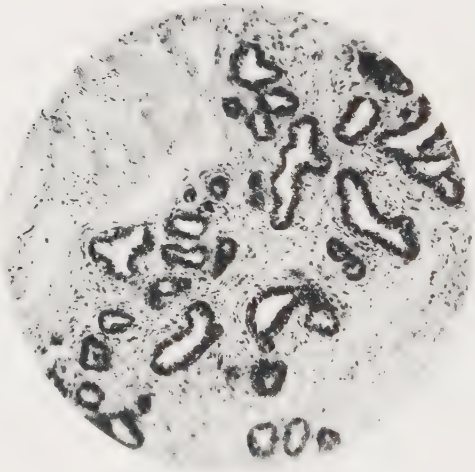


6

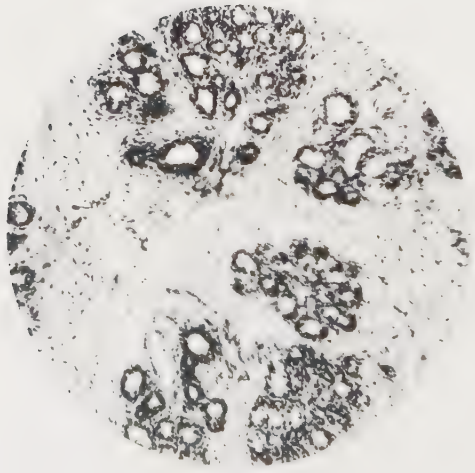
CLICHÉS ANCEL ET BOUIN.



7

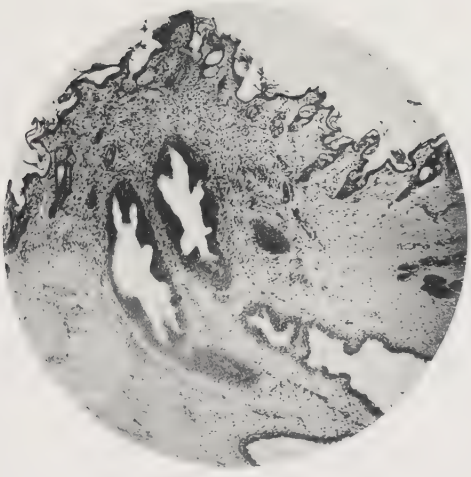


8

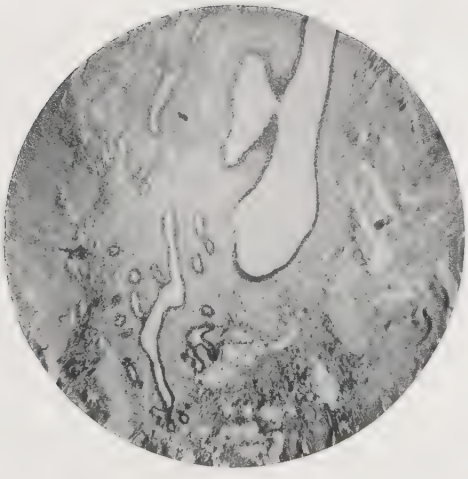


9

Clichés Schil.

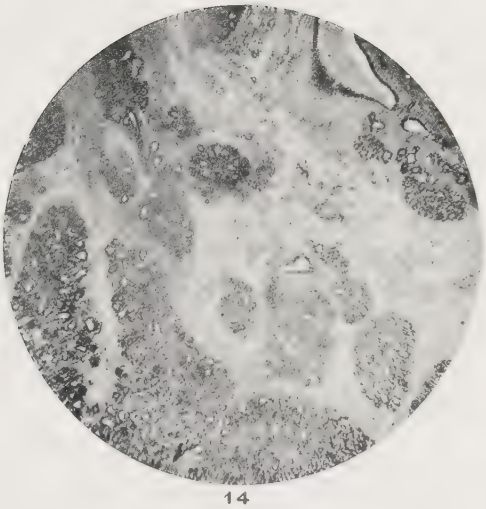


10

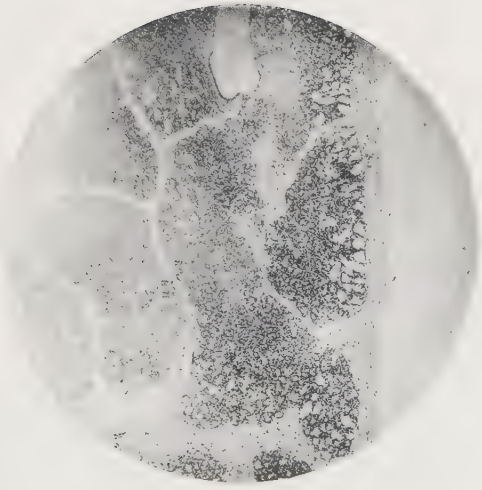


11

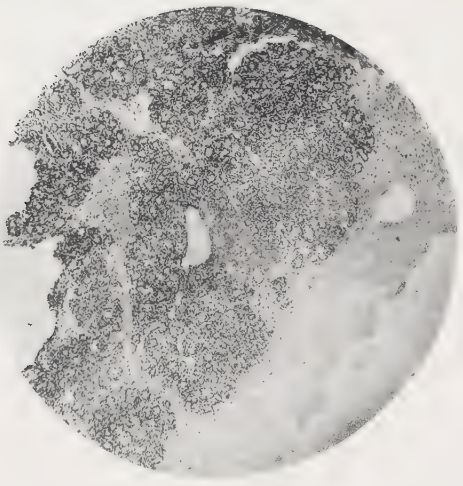
Clichés Schil.



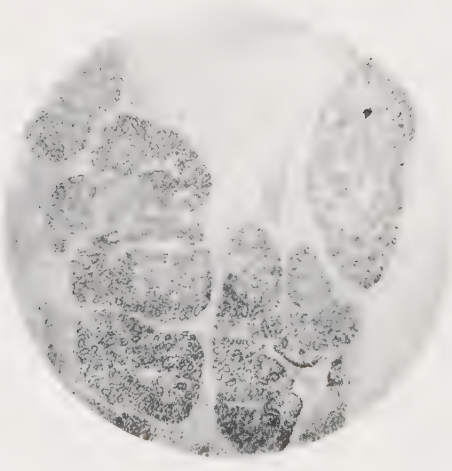
14



15

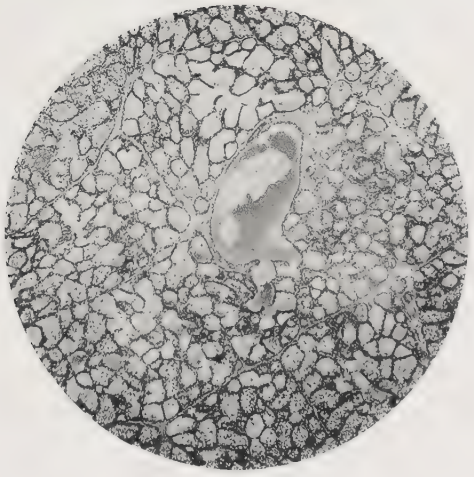


16

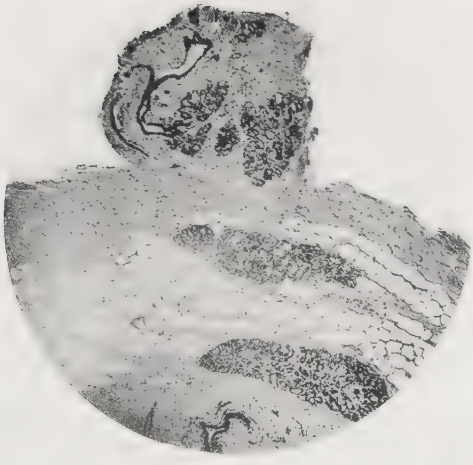


17

Clichés Schil.

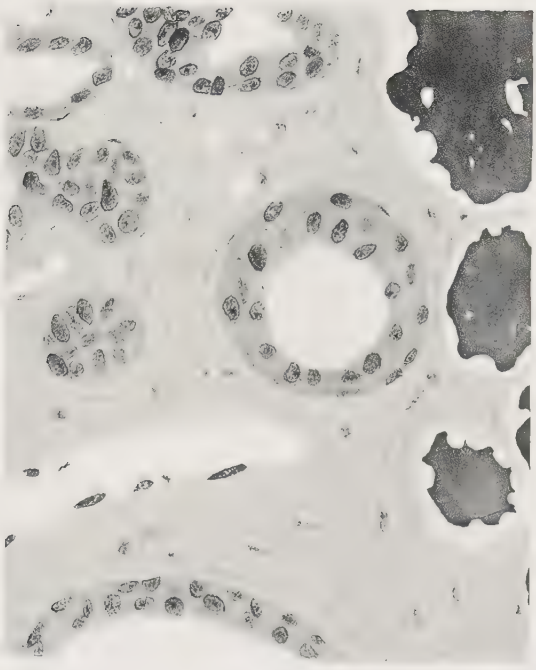


22

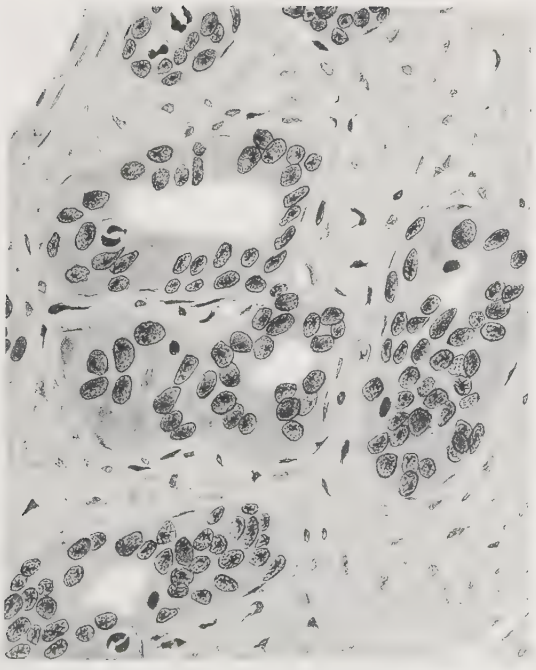


23

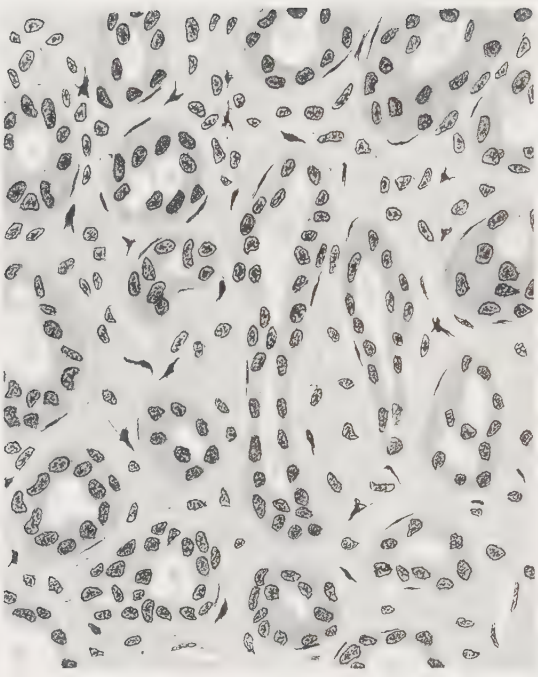
Clichés Schil.



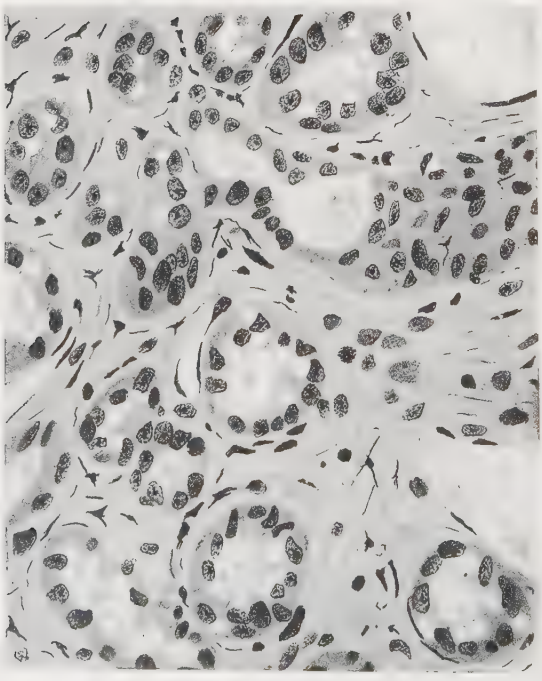
26



27

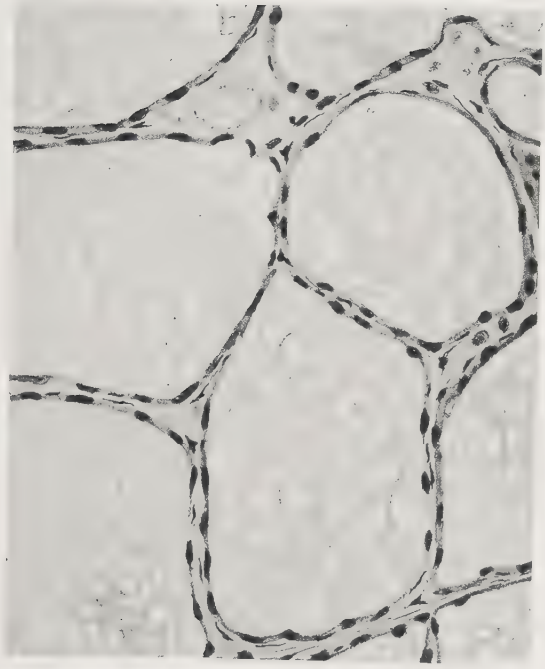


28

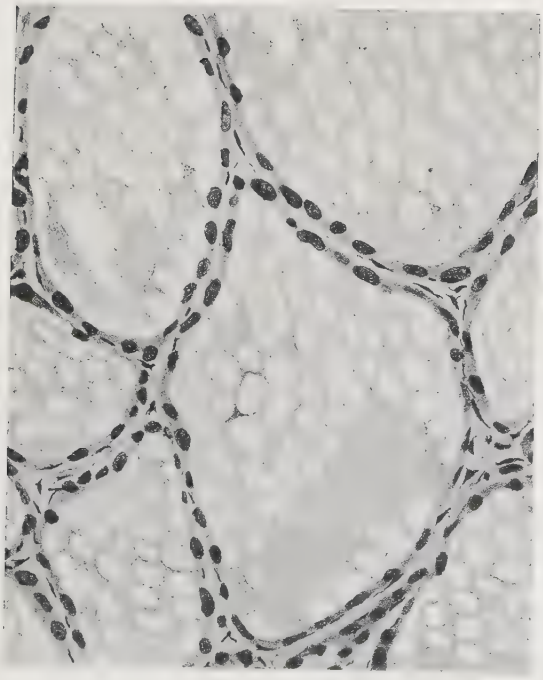


29

Schil, Del.

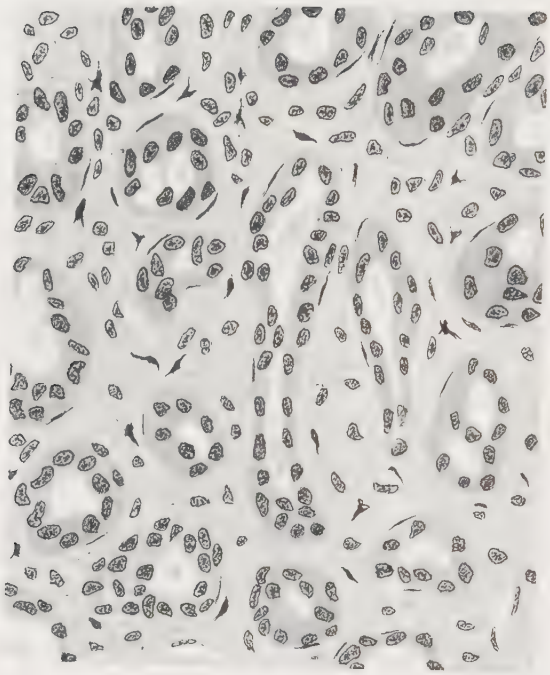


34

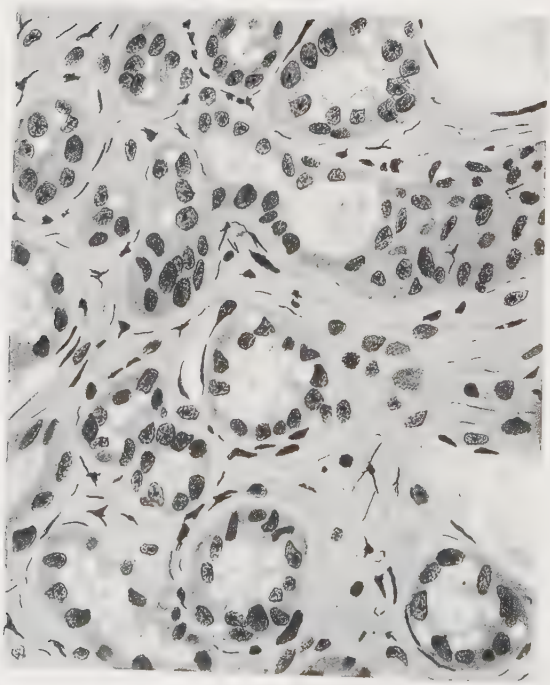


35

Schil Del.

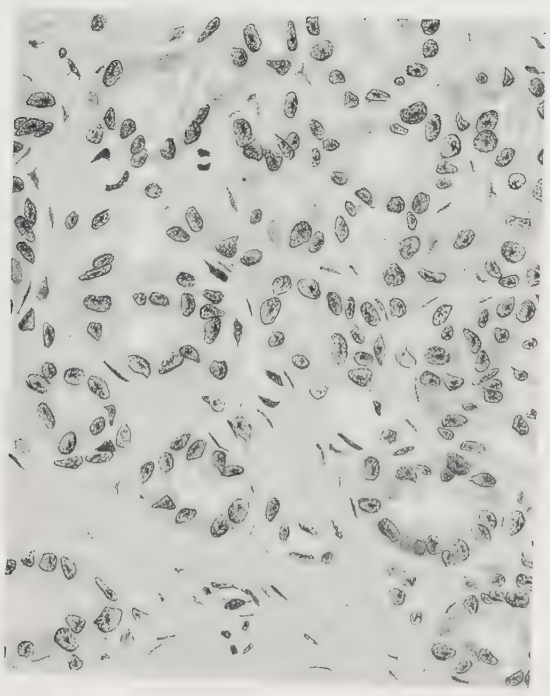


28

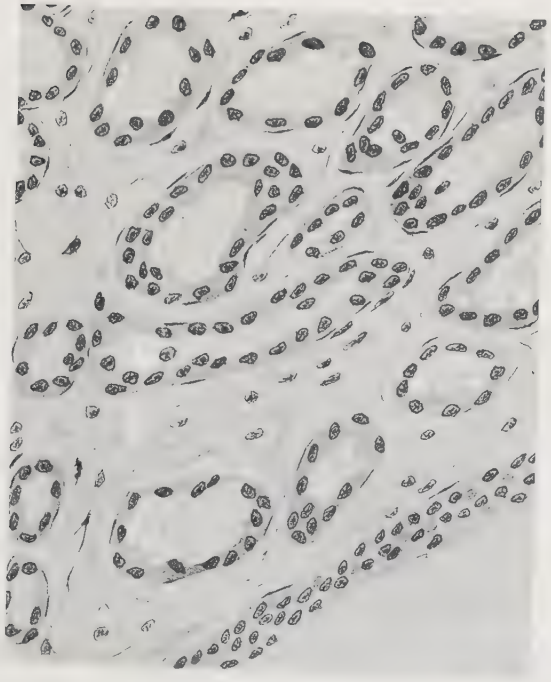


29

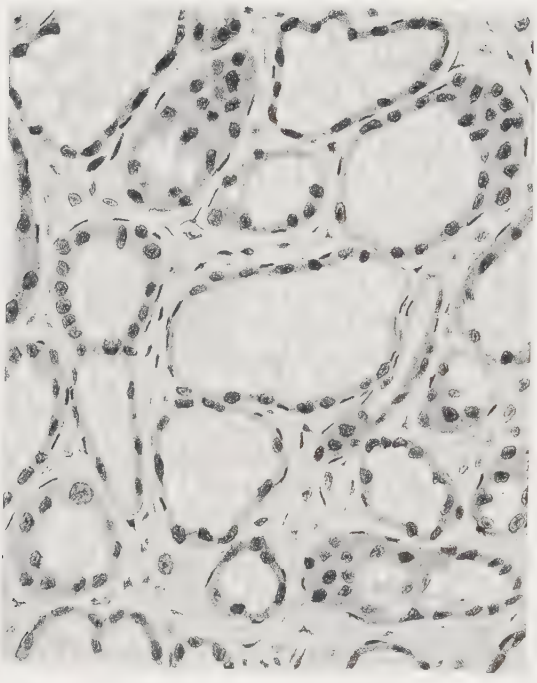
Schil, Del.



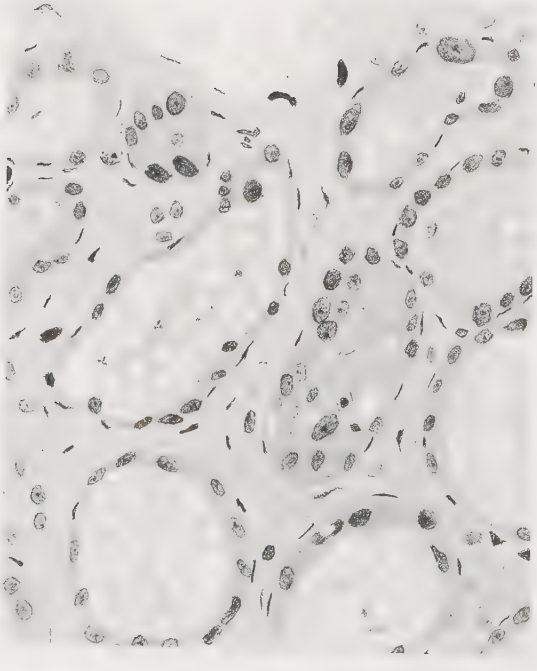
30



31



32

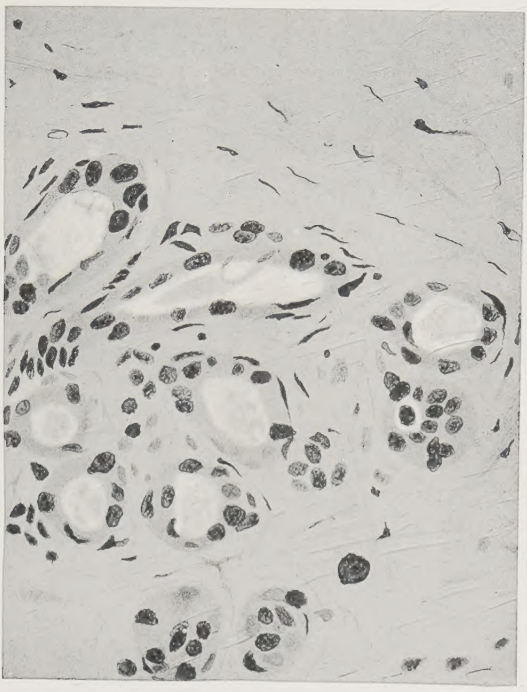


33

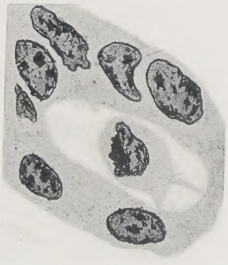
36

37

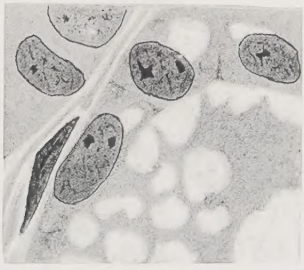
Schil Del.



38



39



40

SCHIL, DEL.